Renale Digoxinclearance bei gesunden Probanden unter Durst und Wasserdiurese

Maria Irmingard Nill

Diss
München
1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554826_0072

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt
der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn

Renale Digoxinclearance bei gesunden Probanden unter Durst und Wasserdiurese

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Maria Irmingard Nill
aus
Rosenheim

Jahr
1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Jahrmärker

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5.12.1985

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALT

1. Einleitung 1

1.1. Historischer Überblick 1

1.2. Problemstellung 1

2. Grundlagen 4

2.1. Wasserdiurese 4

2.2. Harnstoff 6

2.3. Kreatinin 7

2.4. Digoxin 8

2.4.1. Resorption 8

2.4.2. Verteilung 8

2.4.3. Serum-Eiweißbindung 9

2.4.4. Metabolisation 9

2.4.5. Elimination 9

3. Methodik 11

3.1. Versuchspersonen 11

3.1.1. Auswahl 11

3.1.2. Voruntersuchung 12

3.2. Versuchsablauf 13

3.3. Analytische Methode der Digoxinbestimmung 15

4. Ergebnisse 17

4.1. Messungen und ihre graphische Darstellung 17

4.1.1. Spezifisches Gewicht des Urins 17

4.1.2. Urinfluß 19

4.2. Auswertung 21

4.2.1. Getrennte Darstellung der Parameter 22

4.2.1.1. Kreatinin 22

4.2.1.2. Harnstoff 24

4.2.1.3. Digoxin 27

4.2.2. Vergleichende Darstellung der Parameter 31

4.2.2.1. Vergleich der Clearances 31

4.2.2.2. Vergleich der auf die Kreatininclearance normalisierten Clearances 32

4.2.3. Statistik 34

4.2.3.1. Kreatininclearance 34

4.2.3.2. Harnstoffclearance 35

4.2.3.3. Digoxinclearance 35

4.2.3.4. Harnstoffclearance/Kreatininclearance 36

4.2.3.5. Digoxinclearance/Kreatininclearance 36

5. Diskussion und Zusammenfassung 37

5.1. Diskussion 37

5.2. Zusammenfassung 52

6. Literaturverzeichnis 57

7. Anhang 74

7.1. Meßwerte 74

7.1.1.-7.1.6. Proband 1-6 74

7.2. Auswertung 77

7.2.1.-7.2.6. Proband 1-6 78

1. EINLEITUNG

1.1 Historischer Überblick

Seit mehr als dreitausend Jahren werden herzwirksame Glykoside in der Medizin verwendet. Erstmals erwähnt sind sie im Ebros Papyrus etwa 1500 vor Christus. In Unkenntnis des genauen Wirkungsmechanismus wurden sie als Diuretikum, Herzstärkungsmittel, Brechmittel und Rattengift benutzt. Die heute gebräuchlichsten Glykoside stammen vom Fingerhut (Digitalis purpurea und lanata) ab, erstmals 1250 n. Chr. von walisischen Ärzten beschrieben. Im Jahr 1785 n. Chr. veröffentlichte William Withering sein bekanntes Werk "An account of the foxglove and some of its medical uses", in dem die Wirkung von Digitalis auf bestimmte Arten der Wassersucht beschrieben wird. John Ferriar erkannte 1799 die Wirkung auf das Herz als den wichtigsten Effekt, die diuretische Wirkung als sekundär. Seit ungefähr 60 Jahren gehören die Glykoside nunmehr als fester Bestandteil zur Therapie der Herzinsuffizienz.

1.2. Problemstellung

In der Häufigkeit der Anwendung von Herzglykosiden kann man zwar deutliche regionale Unterschiede feststellen, trotzdem zählt Digoxin heute zu den am häufigsten verwendeten Medikamenten(32). Mit Zunahme der älteren Menschen in unserer Bevölkerung wird seine Bedeutung noch weiter steigen. Es bestehen zwar auch andere Möglichkeiten der Therapie einer Herzinsuffizienz, wie die Behandlung mit Diuretika oder Vasodilatantien, jedoch wird vor allem im deutschsprachigen Raum den Herzglykosiden der Vorzug gegeben. Unter diesem Aspekt erhält die Tatsache, daß alle Digitalispräparate ausnahmslos eine sehr geringe

therapeutische Breite besitzen, besonderes Gewicht. Der individuelle toxische Wirkspiegel liegt bereits bei 140-160% des individuellen Vollwirkspiegels (6). Unterdosierungen und Intoxikationen sind deshalb eine leider geläufige Komplikation bei der Therapie mit Glykosiden (19,74,94,103). Bei 4608 auf einer kardiopulmonologischen Abteilung stationär aufgenommenen und vordigitalisierten Patienten fand zum Beispiel Lehmann (73) eine Intoxikationsrate von 13,1% und eine vital bedrohliche Intoxikation mit Indikation zur intensivmedizinischen Behandlung von 6,2%. Andere Untersuchungen (5,38) ergaben sogar Intoxikationsraten bis zu 25%. Dabei spielen Überdosierungen infolge einer eindeutig überhöhten Digitalisierungsdosis oder auch Suizidversuche keine entscheidende Rolle. Vielmehr handelt es sich meist um eine individuell erhöhte Glykosidempfindlichkeit. Das kann z.B. bei stark vorgeschädigtem Herzen (5), bei Störungen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt (98,99,105), bei Funktionsstörungen der Schilddrüse (1,24,32,95) und im Fall von vorwiegend nierengängigen Glykosiden bei Niereninsuffizienz (9,21,33,68,84) vorkommen. In diesem Zusammenhang ist es folglich von großem klinischen Interesse, genaue Untersuchungen über das renale Eliminationsverhalten der Digitalisglykoside anzustellen.

Die bisherigen Veröffentlichungen zu diesem Thema ergeben oft eine gute Übereinstimmung von Digoxin- und endogener Kreatininclearance (9,28,31,40,83), sowohl an herzgesunden als auch an herz- und niereninsuffizienten Probanden. Daraus würde man schließen, daß die Digoxinausscheidung vor allem von der glomerulären Filtrationsrate abhängt, die ja näherungsweise der Kreatininclearance entspricht. Mehrere Arbeiten weisen jedoch darauf hin, daß Digoxin

nicht nur passiv glomerulär filtriert, sondern auch aktiv tubulär sezerniert (45,47,57,79,104,111) und passiv tubulär reabsorbiert wird (27,45,47,109). Für das Mitwirken einer Sekretion spricht, daß das Verhältnis von renaler Digoxin- zu Kreatininclearance praktisch immer über 0,75 liegt. Diesen Wert müßte man bei alleiniger Filtration erwarten, da bei einer Proteinbindung des Digoxins im Plasma von ca 25% nur 75% zur freien Filtration gelangen.
Eine etwaige Rückresorption, wie sie bei Harnstoff diureseabhängig stattfindet, wurde für Digoxin durch Stop-flow Technik an der Hundeniere nachgewiesen (109). Am Menschen wurde dies noch nicht untersucht, es wäre aber durchaus denkbar und ist Gegenstand vorliegender Arbeit.
An sechs gesunden Probanden haben wir diese Frage mittels klassischer Clearancemethoden geprüft, indem wir während einer Durst- und einer Wasserdiuresephase die Digoxinclearance bestimmten.
Als Vergleich diente uns die gleichzeitig bestimmte Harnstoff- und Kreatininclearance.

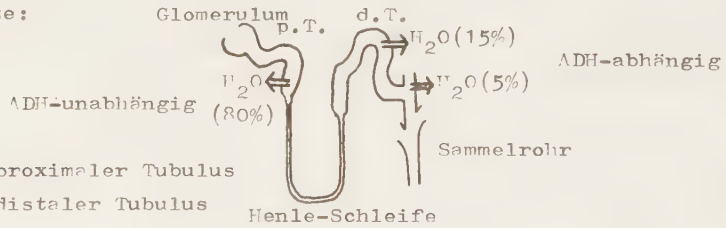
2. GRUNDLAGEN

2.1. Wasserdiurese (43,96,101)

Da unsere Untersuchungen auf der Provokation einer Antidiurese durch Flüssigkeitsrestriktion und einer Wasserdiurese durch kontrolliertes"Trinken über den Durst"basiert, möchte ich einige nierenphysiologische Betrachtungen voranstellen.

Je nach Hydrationszustand des Körpers kann die Niere bei Wassermangel den Harn konzentrieren und umgekehrt einen Wasserüberschuß, d.h. eine Abnahme der osmotischen Konzentration im Extrazellulärraum, durch vermehrte Ausscheidung von Wasser ausgleichen. Die kleinste funktionelle Einheit der Niere ist das Nephron. Es besteht aus Glomerulus und Tubulus, der sich wiederum aus proximalem Konvolut, Henle Schleife und distalem Konvolut zusammensetzt. Mehrere Tubuli münden in ein Sammelrohr.

Skizze:



p.T.:proximaler Tubulus
d.T.:distaler Tubulus

Man unterscheidet heute zwei Arten der Wasserresorption: eine obligatorische und eine fakultative Resorption.
Die obligatorische Wasserresorption findet im proximalen Tubulus statt; sie beträgt 85% der gesamten Rückresorption und ist ADH-unabhängig. Im distalen Konvolut und Sammelrohr werden maximal 15% des filtrierten Wassers rückresorbiert; diese 15% stehen unter der hormonalen Kontrolle des ADH. In Gegenwart von ADH wird die Wasserdurchlässigkeit im distalen Tubulus gesteigert, es kann Wasser aus dem hypotonen Tubulusharn resorbiert werden, daraus

folgt ein hypertoner Endharn. Fehlt ADH wird der distale Tubulus nahezu wasserundurchlässig, es kommt zu hypotonem Endharn, zur Wasserdiurese. Die ADH-Ausschüttung aus dem Hypophysenhinterlappen wird durch Osmorezeptoren im ZNS und Volumenrezeptoren im linken Vorhof und in den Vv. pulmonals reguliert. Die ADH- Hemmung bei Wasserbelastung (im Versuch durch Trinken von 1/2-1l hypotoner Flüssigkeit) läuft über die Osmorezeptoren, die besonders empfindlich und schnell reagieren. Im Vergleich dazu kommt es zu einer wesentlich trägeren Reaktion bei reiner Volumenbelastung (z. B. Zuführen von physiologischer Kochsalzlösung). Die durch Aufnahme großer Mengen hypotoner Flüssigkeit ausgelöste Wasserdiurese beginnt mit einer Verzögerung von ca 15 Minuten und erreicht ihr Maximum nach ca 40 Minuten. Diese Latenzphase ist bedingt durch die Zeit, die die Wasserresorption im Magen-Darm-Trakt, der Abbau des zirkulierenden ADH und die Hemmung des ADH-Sekretionsmechanismus benötigen.

Der maximale Harnfluß bei Wasserdiurese nach nicht übermäßiger Flüssigkeitszufuhr beträgt ca 16 ml/min (in unserem Versuch maximal 18,3 ml/min, Proband 1, U8). Über längere Zeit zugeführte hypotone Flüssigkeitsmengen, die diese maximale Wasserausscheidungsrate übersteigen, führen zur Wasserintoxikation. Die Zellen schwellen an und es kann zum Hirnödem mit Krämpfen kommen, bis hin zu Koma und Tod.

Bei maximaler Antidiurese kann der Harn eine fünfmal größere Konzentration als das Plasma annehmen, bis 1400 mosm/l. Eine Orientierung über die Osmolalität des Harns erhält man durch die Bestimmung des spezifischen Gewichts des Urins, das von 1035 bei maximaler Konzentration bis 1001 bei maximaler Diurese sinken kann.

2.2. Harnstoff

(43,58,96)

Harnstoff ist ein Abbauprodukt des Eiweißstoffwechsels. Er wird in der Leber aus der toxischen Substanz Ammoniak synthetisiert und durch die Nieren ausgeschieden. Die Harnstoffbildung ist ernährungsabhängig und kann bis auf das dreifache ansteigen. Die normale Harnstoffproduktion beträgt bei einer 70 kg schweren Person ca 0,5 Mol (30g) pro Tag. Harnstoff ist eine unpolare substanz mit niedrigem Molekulargewicht. Er durchdringt mit Ausnahme der Blut-Hirnschranke alle Körpermembranen leicht. In der Niere wird Harnstoff frei filtriert. Er wird tubulär nicht sezerniert. Es kommt vielmehr zu einer passiven Harnstoffreabsorption ins Blut entlang eines Konzentrationsgefälles, bedingt durch eine Konzentrationserhöhung von Harnstoff durch Wasserausstrom aus dem proximalen Tubulus. Bei Erhöhung des Harnstromvolumens reicht die Zeit zur passiven Diffusion nicht mehr aus. Ein größerer Teil der filtrierten Harnstoffmenge verbleibt in den Tubuli und wird im Endharn ausgeschieden. Die höchste Harnstoffkonzentration wird im Sammelrohr erreicht. Die Harnstoffclearance ist also diureseabhängig. Sie steigt mit zunehmendem Harnstromvolumen an. Bei niedrigem Harnfluß werden nur ca 10-20%, bei hohem Harnfluß 50-70% des filtrierten Harnstoffs ausgeschieden. Eine dem Harnstoff ähnliche vermehrte Ausscheidung bei erhöhtem Urinfluß wäre auch für Digoxin denkbar (56,106).

2.3. Kreatinin

(43,58,14)

Kreatinin ist eine körpereigene Substanz, die in Muskel- und Nervenzellen aus Kreatin entsteht. Sie wird von diesen ständig ins Blut abgegeben und von der Niere ausgeschieden. Die Ausscheidung ist abhängig von der Muskelmasse, also auch vom Körpergewicht und von der körperlichen Betätigung. Die Kreatininclearance wird wegen der Einfachheit ihrer Bestimmung sehr häufig zur Messung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) der Niere herangezogen. Substanzen, die zur Bestimmung der GFR durch Messung ihrer Clearance geeignet sind, müssen folgenden Kriterien genügen:

1. frei renal filtriert, d.h. nicht proteingebunden und von niedrigem Molekulargewicht
2. nicht tubulär sezerniert, nicht tubulär rückresorbiert
3. nicht metabolisiert
4. ohne Einfluß auf die GFR
5. nicht toxisch, leicht bestimmbar

Die ideale Substanz hierfür wäre Inulin, ein Polymer der Fructose. Das Vorgehen bei Inulin ist jedoch zeitraubend und verlangt eine intravenöse Infusion, um einen konstanten Serumspiegel zu erhalten. So wird es in den meisten Medikamentenstudien nicht angewendet (63). Bei einem Vergleich haben mehrere Autoren die Kreatininclearance als eine gute Näherung zur Inulinclearance beschrieben (7,10,59,107,108). Andere bezeichnen sie zwar als unzureichend genaue Abschätzung der GFR (67,72,82,102), dies beruht jedoch größtenteils darauf, daß bei hohem Serumkreatinin und bei niedriger GFR, d.h. bei Niereninsuffizienz, die tubuläre Sekretion eine größere Rolle spielt als bei der gesunden Niere (63).

So wird in diesem Fall die GFR überschätzt. Beachtet man diese Einschränkung, stimmen die Werte der endogenen Kreatininclearance recht gut mit der durch Inulin erhaltenen GFR überein. Da an unserem Versuch nur nierengesunde Probanden teilnahmen, konnte uns Kreatinin als Modell einer ausschließlich glomerulär filtrierten Substanz dienen, die weder sezerniert noch rückresorbiert wird.

2.4. Digoxin (6,20,26,32,71)

(ein kurzer Überblick über die Pharmakokinetik)

2.4.1. Resorption

Die Herzglykoside werden in den oberen Abschnitten des Dünndarms passiv durch Diffusionsprozesse resorbiert (4,15). Der Prozentsatz der Resorption hängt stark von der Lipophilie des Glykosids ab, d.h. er steigt mit zunehmender Fettlöslichkeit an. Dabei nimmt Digoxin eine Mittelstellung ein zwischen Strophantin, das nahezu gar nicht (5%) und Digitoxin, das fast 100%ig resorbiert wird (3,53). Die orale Resorption von Digoxin aus handelsüblichen Tabletten schwankt zwischen 55 und 80% (11,29,54,60,71).

2.4.2. Verteilung

Die Herzglykoside haben nicht, wie lange angenommen eine besondere Affinität zum Herzen, sondern sind vor allem auch in den Ausscheidungsorganen Niere und Leber in hohen Konzentrationen meßbar (6,12,21,23,26). Den größten Pool stellt aufgrund ihrer Masse die Skelettmuskulatur dar, obwohl die Konzentration wesentlich geringer ist als zum Beispiel im Herzen. Im Serum, in dem die Glykosidkonzentration in der Klinik zur Therapiekontrolle gemessen wird, ist nach erfolgter Verteilung nur ein geringer Teil der zugeführten Menge auffindbar (weniger als 1%).

Das Fettgewebe ist nahezu digoxinfrei (26,55,66,77).
Das Verteilungsvolumen von Digoxin liegt zwischen 5 und 8 l/kg. Bei Niereninsuffizienz kann es vermindert sein und zusammen mit der ebenfalls herabgesetzten Digoxinausscheidung durch die Niere zu erhöhten Serum-Digoxin-Spiegeln führen (62,66,68,88). Die Halbwertszeit für die Verteilung ins Gewebe beträgt 30-50 Minuten. Nach frühestens 6 Stunden ist die Verteilungsphase abgeschlossen und im Serum stellt sich ein Gleichgewicht ein.

2.4.3. Serum-Eiweißbindung

Die Herzglykoside werden in unterschiedlichem Ausmaß an Serumeiweiße gebunden, vor allem an Albumin, jedoch auch an Globuline. In der Literatur schwanken die Werte für Digoxin von 5-46% (30,37,97, 110), bei Digitoxin von 40-97% (70,76,97). Man nimmt heute jedoch allgemein eine Eiweißbindung von ca 25% bei Digoxin und ca 90% bei Digitoxin an. Die Eiweißbindung steigt mit der Lipophilie des Glykosids, sie ist von der Digitaliskonzentration unabhängig (76) und sinkt erst bei extremer Verminderung der Serum-Eiweißkonzentration ab (76). Die gebundene Form ist am Herzen unwirksam (6).

2.4.4. Metabolisation

Digoxin wird im gesunden Menschen nur in unbedeutendem Ausmaß metabolisiert (4,26,29,44,78), vor allem in der Leber. Die Niere ist wenig am Abbauprozeß beteiligt. Die positiv inotrope Wirkung am Herzen ist bei den Abbauprodukten stark abgeschwächt (6).

2.4.5. Elimination

Die renale Clearance der Glykoside korreliert negativ mit ihrer Eiweißaffinität (69). So wird Digoxin mit seiner relativ niedrigen Proteinbindung fast ausschließlich über die Niere ausgeschieden(6,21,26,32,71). Doherty und Perkins (20) fanden zum Beispiel

ca 80% einer einmalig verabreichten Dosis Digoxin im Urin wieder. Eine große Anzahl von Untersuchungen lassen schließen, daß Digoxin ähnlich dem Kreatinin eliminiert wird. d.h. daß die Elimination im wesentlichen von der glomerulären Filtrationsrate abhängt (9, 28,31,40,83). Bei einer Plasmaeiweißbindung von ca 25% kommen ungefähr 75% des Digoxins zur glomerulären Filtration in der Niere. Andere Arbeiten weisen wiederum auf eine mitwirkende tubuläre Sekretion (45,47,57,79,104,111) und auch Reabsorption hin (27,45, 47,109). Die Ausscheidung durch die Leber spielt bei Digoxin eine sekundäre Rolle und liegt zwischen 4 und 16%. Dabei wird eine enterohepatische Rezirkulation von 6,5-8% der verabreichten Dosis geschätzt (22,29). Als mittlere Eliminationshalbwertszeit werden heute ca 1 1/2 Tage angenommen (9,60,65,100), was auch mit dem Abklingen der Wirkung am Herzen ungefähr übereinstimmt (112). In der Literatur schwanken die Zeiten von 22-58 Stunden (39,49). Niedrigere Halbwertszeiten sind dabei meist durch eine noch nicht abgeschlossene Verteilungsphase bedingt. Von Applikationsart und Dosis ist die Halbwertszeit unabhängig (34,83). Unseren Berechnungen liegt eine Halbwertszeit von 32 Stunden zugrunde (22,100, 112).

3. METHODIK

3.1. Versuchspersonen

3.1.1. Auswahl

Zu dieser Untersuchung wurden sechs freiwillige, nach klinischen und anamnestischen Gesichtspunkten gesunde Probanden ausgewählt. Alle erklärten, nach eingehender Aufklärung über Sinn und Ablauf des Versuchs und eventuelle Nebenwirkungen der eingesetzten Medikamente, ihr Einverständnis. Keiner der Probanden stand zur Zeit der Versuchsdurchführung unter medikamentöser Therapie. Die letzte Einnahme eines Medikaments sollte bereits längere Zeit zurückliegen.
Allgemeine Daten wie Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht und Körperoberfläche sind nachstehender Tabelle zu entnehmen.

Proband	Alter (Jahre)	Größe (m)	Gewicht (kg)	Geschlecht	Körperoberfläche (m^2)
1	31	1,70	72	m	1,83
2	24	1,60	50	w	1,50
3	24	1,78	68	m	1,85
4	37	1,83	81	m	2,03
5	24	1,64	53	w	1,57
6	42	1,68	65	w	1,74
Mittelwerte	30	1,70	65	1:1	1,75

Tabelle 1: Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht und Körperoberfläche der ausgewählten Probanden

3.1.2. Voruntersuchung

Um eine mögliche Gefährdung der Probanden weitgehend auszuschließen und um sicherzustellen, daß bei allen Probanden eine vergleichbare Pharmakokinetik des zu prüfenden Herzglykosids besteht, wurde bei den Voruntersuchungen vor allem auf etwaig vorliegende Erkrankungen im Nieren-, Leber- und Herzbereich geachtet.

Die Probanden wurden einer ausführlichen Anamnese unterzogen und gründlich klinisch untersucht. Röntgen-Thorax, EKG und das große Blutbild waren bei allen unauffällig. Im Urinsediment konnte weder Eiweiß noch Zucker nachgewiesen werden. Bei Proband 1 fanden sich 2-5 Erythrozyten im Sediment. Ein zur Abklärung einer Nierenerkrankung zusätzlich angefertigter Addis-Count ergab jedoch keinen pathologischen Befund. Harnstoff/Stickstoff und Kreatinin lagen bei allen im Normbereich. Zur weiteren Abklärung des Gesundheitszustands wurden noch die Laborparameter GOT, GPT, Natrium, Kalium, Glucose und die Blutsenkung bestimmt. Es wies nichts auf eine vorbestehende Erkrankung hin. Die erhaltenen Werte können der folgenden Tabelle entnommen werden.

	GOT (U/l)	GPT (U/l)	Gluc (mg%)	Na (mval/l)	K (mval/l)	HN (mg%)	Krea (mg%)
1	19	22	88	141	4,0	13	1,0
2	9	12	85	142	4,0	10	0,9
3	7	6	86	147	4,4	19	0,9
4	12	14	91	147	4,4	18	1,0
5	10	12	87	143	4,3	11	0,8
6	14	13	88	142	4,2	12	0,9

Tabelle 2: Ergebnisse der Voruntersuchung der Versuchspersonen

3.2. Versuchsablauf

Der Versuch erstreckte sich über insgesamt zwei Tage, im Anschluß an die genannte Untersuchung der Probanden. Den Versuch kann man zeitlich und inhaltlich in vier Perioden unterteilen:

1. Periode: Digitalisierung
2. Periode: Antidiuresephase
3. Periode: Übergangsphase Antidiurese-Diurese
4. Periode: Diuresephase

Wir verwendeten als herzwirksames Glykosid Lanicor von der Firma Böhringer Mannheim (Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 0,25 mg Digoxin). Unter Berücksichtigung des Körpergewichts wurde die Tablettenanzahl nach folgendem Schema bestimmt:

Personen unter 60 kg Körpergewicht:

2x1,5 Tabletten Lanicor = 0,75 mg Digoxin

Personen von 60-80 kg Körpergewicht:

2x2 Tabletten Lanicor = 1,0 mg Digoxin

Personen über 80 kg Körpergewicht:

2x2,5 Tabletten Lanicor = 1,25 mg Digoxin

Die einzunehmende Digoxindosis wurde halbiert und am ersten Versuchstag nach einem normalen Frühstück und Mittagessen verabreicht. Typische Digitalisnebenwirkungen konnten bei keiner der Versuchspersonen festgestellt werden.

Die Antidiuresephase wurde eingeleitet durch eine möglichst geringe Flüssigkeitsaufnahme bereits während des gesamten ersten Versuchstages. Um 20 Uhr desselben Tages begann die strenge Durstphase. Sie dauerte bis 12 Uhr mittags des zweiten Versuchstages und führte zu einer an Menge und spezifischen Gewicht des Urins deutlich erkennbaren Antidiurese.

In einer zwischen Antidiurese und Diurese eingeschalteten Übergangsphase von 12 bis 14 Uhr des zweiten Versuchstages war den Probanden Flüssigkeitsaufnahme nach Belieben gestattet.

Die Diuresephase (14-18 Uhr des zweiten Tages) wurde initial durch einen "Wasserstoß" (1-2l) eingeleitet und anschließend durch stündliches Zuführen von 1/2-1l Flüssigkeit fortgeführt. Während die Antidiuresephase von allen Probanden ausnahmslos sehr gut vertragen wurde, traten in der Diuresephase vor allem bei Proband 4 und 6 allgemeine Beschwerden auf, wie Kopfschmerzen, Müdigkeit und leichte Übelkeit.

Die Probanden, die sich am ersten Tag noch zu Hause befanden, waren angehalten, sich möglichst wenig körperlich zu betätigen, um vergleichbare Kreatininwerte zu erhalten. Es durfte während der gesamten Versuchszeit normale flüssigkeitsarme Kost eingenommen werden. Die zugeführte Trinkmenge in der Diuresephase wurde aufgezeichnet. Es wurden in der Antidiurese in größeren (3 Urinfraktionen: U1-U3), in der Diurese in stündlichen Abständen (5 Urinfraktionen: U5-U9) Urinfraktionen gesammelt. Ebenso wurden über die Zeit verteilt vier Blutproben (S1-S4) aus einer Armvene entnommen.
Es wurden die genauen Abnahmezeiten von Urin und Blut protokolliert und die Volumina und das spezifische Gewicht des Urins bestimmt. Zur Überwachung des Kreislaufs wurden in regelmäßigen Abständen Puls und Blutdruck gemessen.
Das Blut wurde zentrifugiert, das überstehende Serum in Eppendorfgefäße abgefüllt und bis zu den Messungen eingefroren, ebenso kleinere Mengen der Urinfraktionen. Wir entnahmen je-

weils mehrere Proben, so daß Nachmessungen möglich waren. In diesen Serum- und Urinproben wurden im Kliniklabor Harnstoffstickstoff, Kreatinin und Digoxin bestimmt. Ein Schema zum Versuchsablauf zeigt folgende Tabelle:

	1. Tag			2. Tag						
Abnahmezeiten	19Uhr	1Uhr	8Uhr	12Uhr	13	14	15	16	17	18 Uhr
Urin	verworfen	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum	x		x	x						x

Tabelle 3: Schema zum Versuchsablauf

3.3. Analytische Methode der Digoxinbestimmung

Zur Digoxinmessung wurde der Radioimmuno-assay der Analysentechnikfirma Biosigma verwendet (DPC (^{125}I) Digoxin RIA Kit).
Das eingesetzte Antiserum wird an der Klinik selbst hergestellt.
Dieser Ria-Kit funktioniert auf der Basis der konventionellen Doppelantikörpermethode (114).
Man unterscheidet dabei folgende drei Schritte:

- Konkurrieren von Digoxin mit (^{125}I)-Digoxin um die digoxinspezifischen Antikörper
- Trennen des freien von dem gebundenen Digoxin mit einem zweiten Antikörper
- Bestimmung des gebundenen (^{125}I)-Digoxins in einer Gammazählkammer

Für jeden Testlauf muß eine eigene Eichkurve erstellt werden, da bei einem Radioimmunoassay nur Relativ- und keine Absolutwerte gemessen werden können. Die Genauigkeit innerhalb einer Meßreihe liegt dabei nach Angaben des Herstellers unter 4,2%, zwischen mehreren Meßreihen unter 5,4%. Der Meßbereich des Verfahrens liegt, für den Klinikbedarf ausreichend, bei Spiegeln von 0,5 bis 8,0 ng/ml. Die Empfindlichkeit kann jedoch falls notwendig durch Verdünnung des Kalibrators bis auf 0,1 ng/ml gesteigert werden.
Da in unserem Versuch die Digoxinkonzentrationen in den Urinproben meist weit über dem angegebenen Meßbereich lagen, wurden von uns voraussichtliche Werte berechnet und die Proben dann für die Messung entsprechend verdünnt.

4. ERGEBNISSE

Es wurden je Proband vier Serum- und neun Urinproben ausgewertet. Die ersten drei Urinproben (U1-U3) stammen aus der Antidiurese-, U4 aus der Übergangs- und U5-U9 aus der Diuresephase. Bei Proband 2 und 3 wurden je eine zusätzliche Urin- und Serumprobe entnommen, bei Proband vier nur eine zusätzliche Urinprobe. Die Serumprobe 4 von Proband 5 ging in der Tagesroutine verloren. Bei den Serumproben (S1-S4,5), die relativ gleichmäßig über die Zeit verteilt lagen, wurde die Abnahmezeit, Kreatinin, Harnstoff und Digoxin bestimmt, bei den Urinproben zusätzlich Volumen und spezifisches Gewicht.

Die Aufstellung der einzelnen Meßergebnisse ist im Anhang zu finden. Die in den nun folgenden Tabellen (Tab. 4-9) enthaltenen Werte der Antidiurese- und Diuresephase ergeben sich durch Mittelung der Einzelwerte jedes Probanden in dem jeweiligen Zeitabschnitt (Durstphase: U2-U3, Diuresephase: U5-U9,10). Bei diesen Berechnungen wurde die beginnende Durstphase (U1) und die Übergangsphase durchwegs nicht berücksichtigt, um vorhandene Unterschiede zwischen den einzelnen Phasen nicht zu nivellieren.

4.1. Messungen und ihre graphische Darstellung

4.1.1. Spezifisches Gewicht des Urins

Das spezifische Gewicht sank durchschnittlich um 21 g/l von 1026 g/l auf 1005 g/l ab. Es befanden sich also alle Probanden trotz unterschiedlicher Flüssigkeitsaufnahme in einer ausreichenden Wasserdiurese. Die interindividuellen Unterschiede sind bei den Absolutwerten relativ groß (Antidiurese: bis zu 15 g/l, Diurese: bis zu 7 g/l). Dies beruht wahrscheinlich unter anderem auf der Verwendung verschiedener Urometer bei den einzelnen Versuchsreihen.

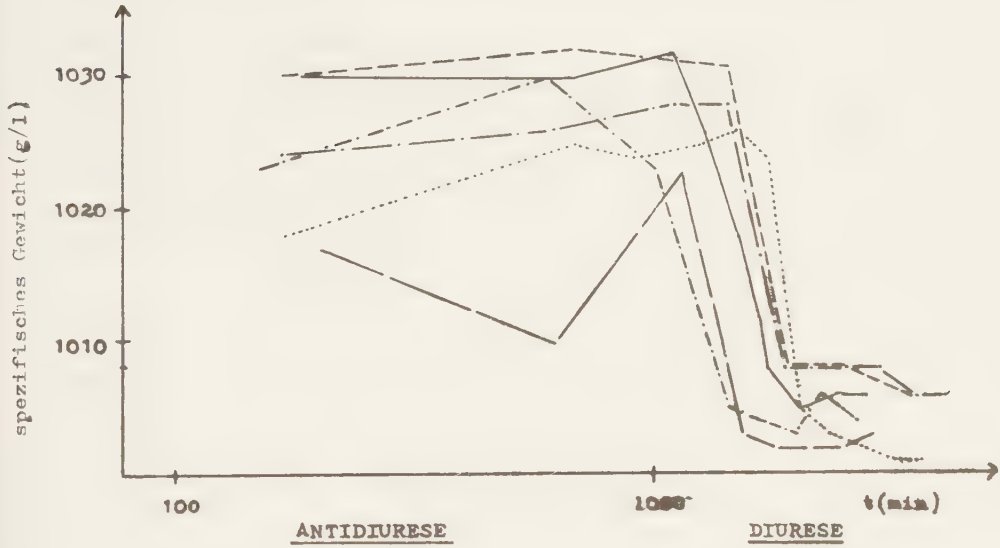
Da in unserem Versuch jedoch jeder Proband seine eigene Kontrolle darstellt, kann man diesen systematischen Fehler als nebensächlich betrachten. Durch die Bildung der Differenz Antidiurese-Diurese werden die Probanden auch untereinander vergleichbar. Eine besonders geringe Differenz zwischen den beiden Phasen zeigt Proband 5, vor allem durch den niedrigen Antidiuresewert bedingt. Dies läßt entweder auf unzuverlässiges Einhalten der Durstphase schließen, oder der Wert resultiert aus einer einzelnen Fehlbestimmung von U2. Diese Annahme liegt nahe, da mit 1010 (U1=1017, U3=1024) U2 deutlich unter den anderen Durstwerten liegt, der Urinfluß sich aber nicht analog verhält. Dieser sinkt über die Antidiuresephase kontinuierlich ab.

Tab. 4: Veränderung des spezifischen Gewichts bei Diurese und Antidiurese

Proband	Antidiurese		Diurese		Differenz
	spez. G (g/l)	SD	spez. G (g/l)	SD	(g/l)
1	1031	1,0	1009	4,8	22
2	1027	1,0	1007	1,0	20
3	1032	0,5	1007	0,9	25
4	1025	0,5	1002	1,5	23
5	1017	6,5	1002	0,5	15
6	1027	3,5	1004	1,0	23
Mittelwert	1026		1005		21

SD = Standardabweichung

Fig. 1: Veränderung des spezifischen Gewichts über die Zeit



4.1.2. Urinfluß

Der Urinfluß stieg bei allen Probanden stark an, im Durchschnitt um das 19-fache, von 0,52 auf 9,72 ml/min. Zwischen den einzelnen Probanden kann man große Unterschiede vor allem bei der Differenz Diurese-Antidiurese feststellen. Dies ist größtenteils durch die unterschiedliche Flüssigkeitsaufnahme der Versuchsteilnehmer in der Diuresephase bedingt. So nahmen Proband 1-3 in der Diurese durchschnittlich einen Liter in der Stunde zu sich, Proband 4-6 nur 1/2-3/4 Liter. Dies führte zu einem um ca die Hälfte niedrigeren Urinfluß bei der zweiten Gruppe. Die Antidiuresephase wurde von allen gleichmäßiger eingehalten, obwohl man auch hier bei Proband 4-6 eine niedrigere Dursttoleranz, ausgedrückt durch höhere Urinflußraten, feststellen kann. Da es uns jedoch nur auf die Darstellung eines qualitativen nicht eines quantitativen Effektes bei der Digoxinausscheidung ankam, konnten wir auch eine nur achtfache

Steigerung im Urinfluß (Proband 6) als ausreichend betrachten.

Tab. 5: Veränderung des Urinflusses bei Diurese und Antidiurese

Proband	Antidiurese Urinfluß (ml/min)	SD	Diurese Urinfluß (ml/min)	SD	Multiplikations-faktor
1	0,54	0,025	12,7	6,3	23
2	0,30	0,065	14,0	3,6	46
3	0,46	0,005	11,1	1,3	24
4	0,53	0,055	8,9	2,1	17
5	0,65	0,290	6,5	1,5	10
6	0,61	0,260	5,2	2,4	8
Mittelwert	0,52		9,7		19

Fig. 2: Veränderung des Urinflusses über die Zeit

4.2. Auswertung

Mit den vom Kliniklabor erhaltenen Urin- und Serumwerten, wurde für jede Versuchsperson die jeweilige Harnstoff-, Kreatinin- und Digoxinclearance bestimmt. Unseren Berechnungen liegt dabei folgende Formel zugrunde (50):

$$Cl = \frac{C_u(S) \times \dot{V}_u}{C_p(S)}$$

Cl = Clearance

U = Urin

P = Plasma

V = Volumen

t = Periodendauer

C = Konzentration

S = jeweiliger Stoff

dabei gilt: $\dot{V} = \frac{V}{t}$ = Fluß

Zur Berechnung der Harnstoff- und Kreatininclearance wurden jeweils die Mittelwerte der vier Serumproben verwendet, da man die jeweiligen Serumspiegel als über die Versuchsdauer konstant betrachten kann. Die für die Berechnung der Digoxinclearance benötigten Serum-Digoxinwerte wurden graphisch ermittelt. Wir erstellten mit Hilfe der gemessenen Serumkonzentrationen unter Annahme einer Serumhalbwertszeit von 32 Stunden eine halblogarithmische Kurve, die den Serumabfall (logarithmisch aufgetragen) über die Zeit (linear aufgetragen) beschreibt. Daraus konnten wir die Digoxinserumwerte zu beliebigen Zeitpunkten ablesen.

Die Clearance von Harnstoff und Digoxin haben wir weiter auf Kreatinin normiert, d.h. jeweils mit der entsprechenden Kreatininclearance ins Verhältnis gesetzt.

4.2.1. Getrennte Darstellung der Parameter Kreatinin, Harnstoff und Digoxin

4.2.1.1. Kreatinin

Kreatininclearance

Tab. 6: Veränderung der Kreatininclearance bei Diurese und Antidiurese

Proband	Antidiurese Krea-Cl (ml/min)	SD	Diurese Krea-Cl (ml/min)	SD	Differenz in %
1	146	9,7	157	19,9	+ 8%
2	97	5,2	126	12,4	+29%
3	101	7,0	126	11,0	+24%
4	110	18,9	123	17,5	+12%
5	79	2,0	98	10,4	+23%
6	94	31,4	76	17,8	-19%
Mittelwert	105		118		+12%

Von der Antidiuese zur Diurese nahm die Kreatininclearance um durchschnittlich 12% leicht zu. Mit Ausnahme von Proband 6 liegen alle Diuresewerte etwas über den zugehörigen Antidiuresewerten. Bei drei der errechneten Differenzwerte (Proband 1,4,6) kann man aber unter Berücksichtigung der Standardabweichungen nicht von einer signifikanten Änderung sprechen. Proband 2,3 und 5 weisen einen deutlicheren Anstieg auf, allerdings von wesentlich geringerem Ausmaß als wir ihn bei Harnstoff gefunden haben.
Da bei unserem Versuchsaufbau die Antidiuresephase immer die Nacht mit einschließt, während die Diuresephase nur nachmittags statt-

findet, kann man annehmen, daß es sich hierbei um tageszeitlich abhängige Schwankungen handelt, wie sie für Kreatinin bekannt sind (35,87). So sollen in den Stunden des tiefsten Schlafs die Clearancewerte für Kreatinin absinken, nachmittags und gegen Abend soll die renale Kreatininausscheidung jedoch leicht ansteigen. Dies würde mit Ausnahme von Proband 6 unseren Ergebnissen entsprechen.

Fig. 3: Veränderung der Kreatininclearance über die Zeit

4.2.1.2. Harnstoff

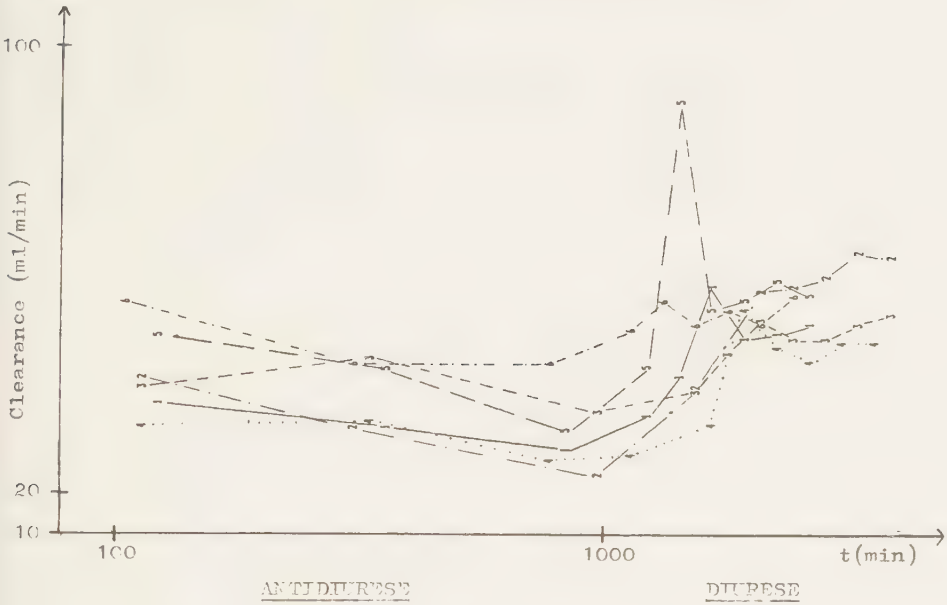
Harnstoffclearance

Tab. 7: Veränderung der Harnstoffclearance bei Diurese und Antidiurese

Proband	Antidiurese H.st.-Cl (ml/min)	SD	Diurese H.st.-Cl (ml/min)	SD	Differenz in %
1	51	1,9	94	6,4	84%
2	32	9,7	91	8,7	184%
3	48	5,6	75	6,4	56%
4	37	0,5	66	10,9	78%
5	35	7,1	75	12,2	114%
6	38	0,0	50	10,6	32%
Mittelwert	40		75		88%

Unsere Ergebnisse bezüglich der Harnstoffclearance stimmen mit den Beobachtungen anderer Autoren überein, daß die Harnstoffausscheidung stark durch die Urinflußrate beeinflußt wird (51,107). So nimmt die Harnstoffclearance bei allen Versuchspersonen beim Übergang von der Antidiurese zur Diurese parallel mit dem Urinfluß deutlich zu. Dies kann wiederum als Hinweis für das zuverlässige Einhalten der Durst- und Trinkphase durch die Probanden gewertet werden. Der Clearancewert steigt von durchschnittlich 40 ml/min auf 75 ml/min kontinuierlich an und erreicht somit fast das doppelte des Ausgangswertes.

Fig. 4: Veränderung der Harnstoffclearance über die Zeit



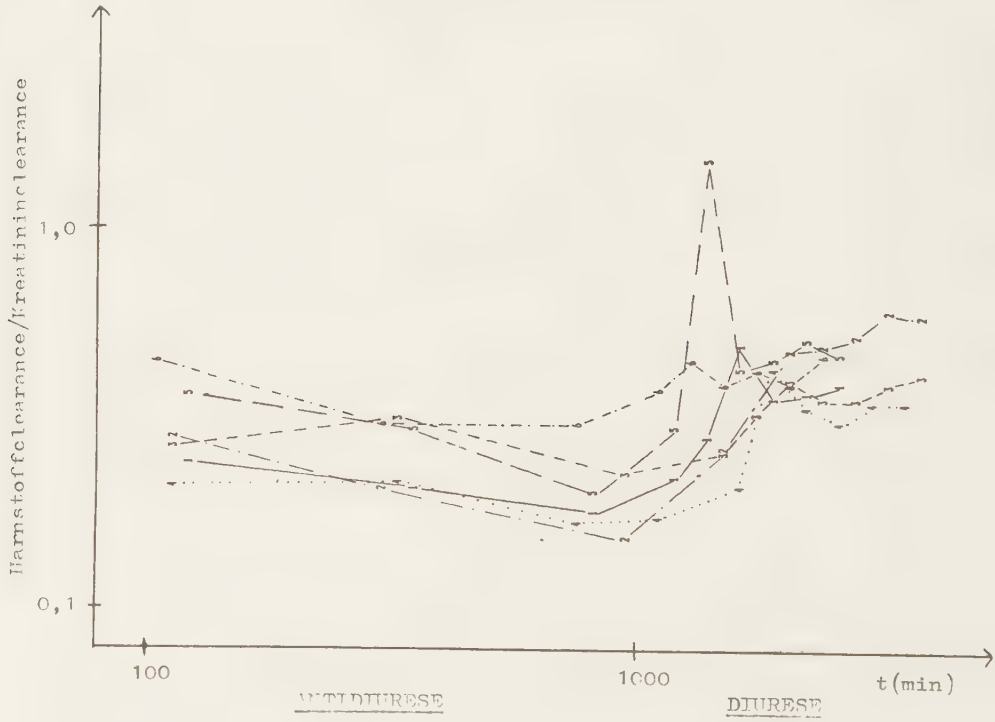
Auf die Kreatininclearance normalisierte Harnstoffclearance

Tab. 8: Veränderung der normierten Harnstoffclearance bei Diurese und Antidiurese

Proband	Antidiurese		Diurese		Differenz
	H.st./Krea	SD	H.st./Krea	SD	in%
1	0,35	0,04	0,60	0,08	71%
2	0,32	0,08	0,72	0,05	125%
3	0,48	0,09	0,60	0,03	25%
4	0,35	0,06	0,54	0,10	54%
5	0,45	0,10	0,78	0,21	73%
6	0,53	0,00	0,66	0,03	25%
Mittelwert	0,41		0,65		59%

Auch die auf die Kreatininclearance normierten Werte der Harnstoffclearance nehmen erwartungsgemäß von der Antidiurese zur Diurese deutlich zu. Im Mittel steigt das Verhältnis von Harnstoffclearance zu Kreatininclearance um knappe 60%. Die nicht normierte Harnstoffclearance stieg dagegen um fast 90%. Hier wirkt sich aus, daß bei manchen Probanden die Kreatininclearance in der Diurese leicht zugenommen hat.

Fig. 5: Harnstoffclearance/Kreatininclearance aufgetragen gegen die Zeit



4.2.1.3. Digoxin

Digoxinclearance

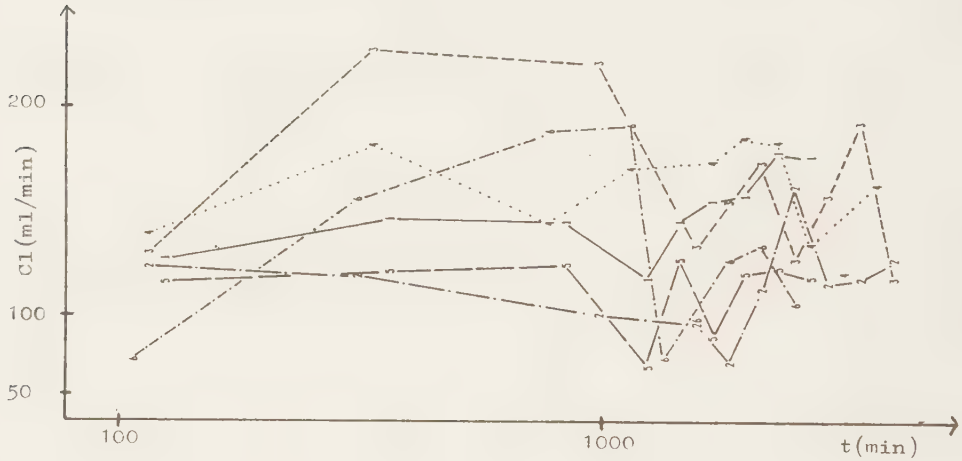
Tab. 8: Veränderung der Digoxinclearance bei Diurese und Antidiurese

Proband	Antidiurese Dig-Cl (ml/min)	SD	Diurese Dig-Cl (ml/min)	SD	Differenz in %
1	136	19,2	177	18,3	+30%
2	110	16,6	119	38,3	+8%
3	260	6,8	176	31,8	-32%
4	157	11,4	173	38,6	+10%
5	128	0,8	118	18,6	-8%
6	191	30,1	109	27,3	-43%
Mittelwert	164		145		-12%

Die Digoxinclearance liegt bei den einzelnen Probanden meist deutlich über der entsprechenden Kreatininclearance. Dies spricht für das Mitwirken einer tubulären Sekretion bei der renalen Digoxinausscheidung. Eine Ausnahme hierbei bilden nur der Antidiuresewert von Proband 1 (Dig-Cl=136; Krea-Cl=146) und der Diuresewert von Proband 2 (Dig-Cl=119; Krea-Cl=126), die beide etwas unter der entsprechenden Kreatininclearance liegen. Doch auch bei diesen beiden Werten kann man bei einer angenommenen Proteinbindung von 25% noch von einer mitspielenden Sekretion ausgehen.
Beim Übergang von der Durst- zur Diuresephase kann man keine einheitliche Tendenz nach oben oder nach unten feststellen. Die eine Hälfte der Probanden zeigt einen geringen Anstieg, während die andere Hälfte leicht abfällt. Im Mittel ergibt sich rechnerisch

ein Abfall um 12%. Dieser Abfall liegt jedoch, wie bei der Kreatininclearance der Anstieg, meist noch innerhalb der Schwankungsbreite der Einzelwerte jedes Probanden und ist somit nicht weiter interpretierbar.

Fig. 6: Veränderung der Digoxinclearance über die Zeit



Auf die Kreatininclearance normalisierte Digoxinclearance

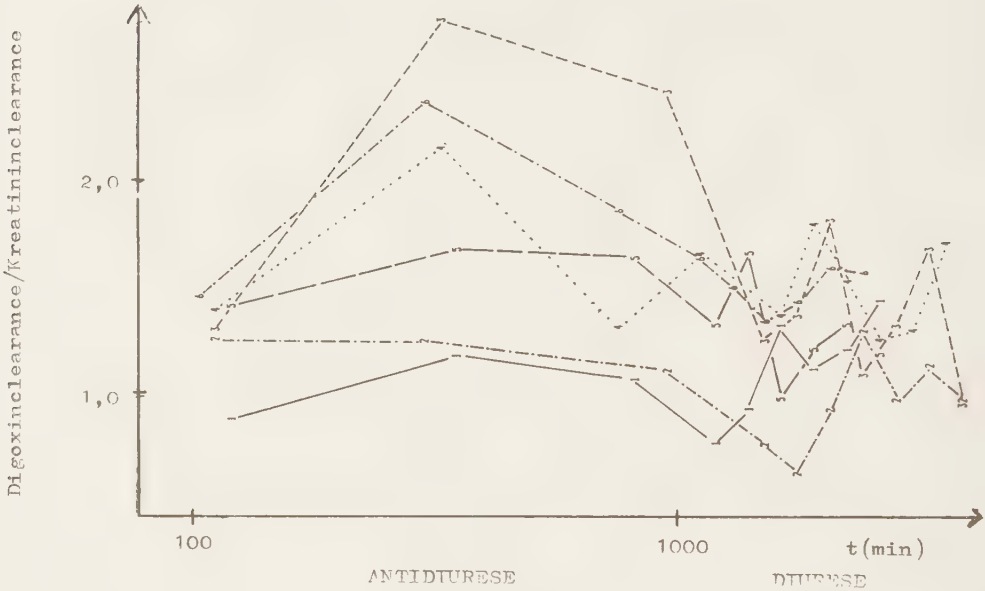
Tab. 9: Veränderung der normierten Digoxinclearance bei Diurese und Antidiurese

Proband	Antidiurese Dig/Krea	SD	Diurese Dig/Krea	SD	Differenz in %
1	0,93	0,07	1,15	0,20	+24%
2	1,13	0,11	0,94	0,25	-17%
3	2,57	0,25	1,41	0,30	-45%
4	1,46	0,36	1,40	0,23	- 4%
5	1,61	0,03	1,21	0,25	-25%
6	2,09	0,38	1,44	0,11	-27%
Mittelwert	1,63		1,26		-23%

Dig/Krea = Digoxinclearance/Kreatininclearance

Beim Bilden des Verhältnisses von Digoxin- zu Kreatininclearance wird der prozentuale Abfall von der Antidiurese zur Diurese von der Tendenz her noch stärker als wir ihn bei der Digoxinclearance alleine schon beobachten konnten. Bis auf die Werte von Proband 1, die um 24% ansteigen, und Proband 2, die nahezu unverändert bleiben, sinken alle anderen Werte von der Antidiurese zur Diurese hin ab. Ursache für die Umkehr des Anstiegs von Durst- zu Trinkphase bei Proband 2 und 4 in ein Sinken, ist die bei diesen Probanden steigende Kreatininclearance. Auch bei Betrachtung des unten gezeigten Graphen ist die leicht abfallende Tendenz zwischen Antidiurese und Diurese gut erkennbar. Statistisch gesehen (Wilcoxon-Test), ist die Veränderung nicht signifikant.

Fig. 7: Digoxinclearance/Kreatininclearance aufgetragen gegen die Zeit

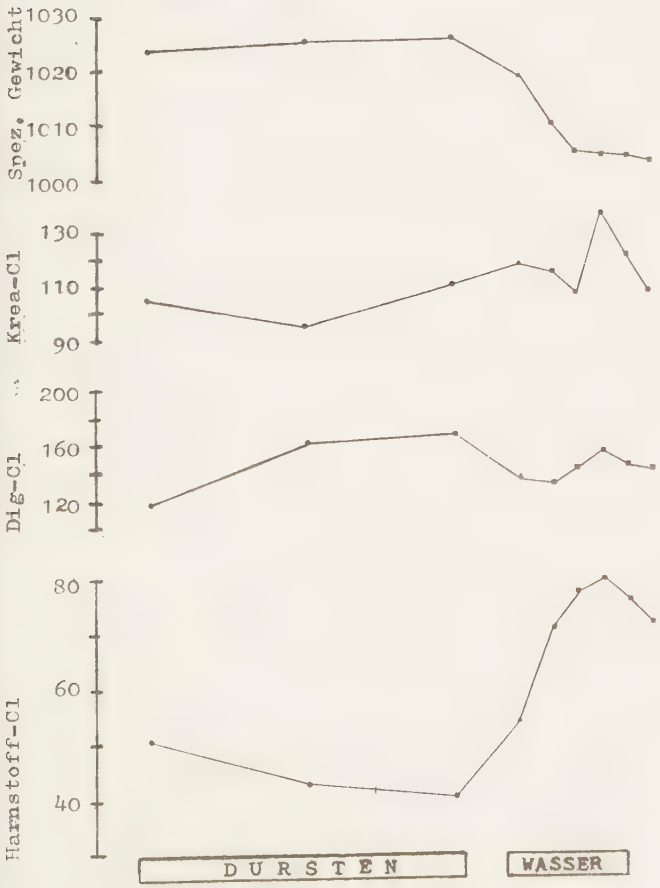


4.2.2. Vergleichende Darstellung der Parameter Kreatinin, Harnstoff und Digoxin

Zugunsten der Übersichtlichkeit sind die Werte aller Probanden zu den jeweiligen Sammelperioden (U1-U9) gemittelt.

4.2.2.1. Vergleich der Clearances

Fig. 8: Gemittelte Clearancewerte von Kreatinin, Harnstoff und Digoxin und das spezifische Gewicht des Urins aufgetragen gegen die Zeit (ml/min; g/l)



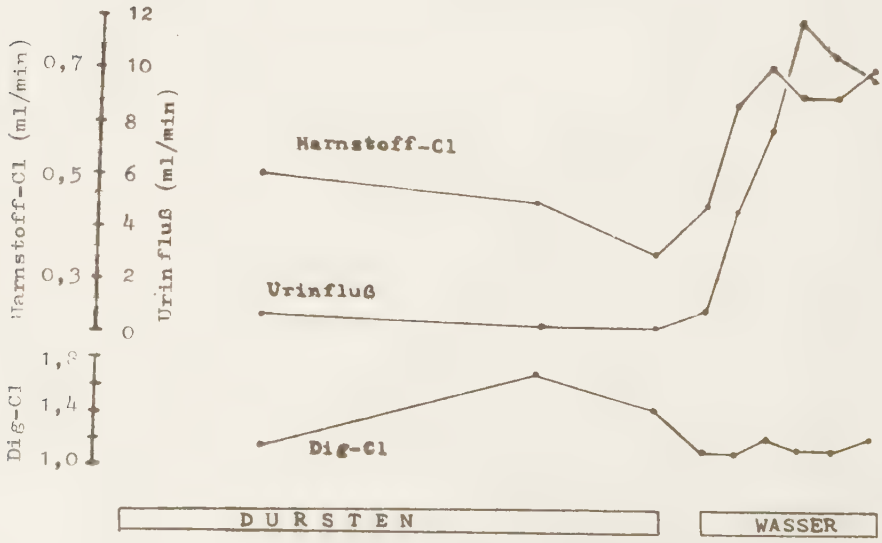
Tab. 10: Gemittelte Clearancewerte von Kreatinin, Harnstoff und Digoxin (in ml/min)

	U1	U2	U3	U4	U5	U6	U7	U8	U9
Kreatinin	105	97	112	120	117	109	129	123	110
Harnstoff	51	43	37	53	70	73	81	78	73
Digoxin	124	162	165	138	132	144	157	149	146

Der Abfall des spezifischen Gewichts des Urins und der Anstieg der Harnstoffstickstoffclearance zeigen, daß eine ausreichende Diurese induziert wurde, während der die Rückresorption deutlich gehemmt war. Die Digoxinclearance war vom Diuresezustand dagegen weitgehend unbeeinflußt.

4.2.2.2. Vergleich der auf die Kreatininclearance normalisierten Clearances

Fig. 9: Gemittelte normalisierte Clearancewerte von Harnstoff und Digoxin und des Urinflusses aufgetragen gegen die Zeit



Tab. 11: Gemittelte normalisierte Clearancewerte von Harnstoff und Digoxin und Mittelwerte des Urinflusses (in ml/min)

	U1	U2	U3	U4	U5	U6	U7	U8	U9
Harnstoff	0,51	0,46	0,37	0,46	0,65	0,67	0,63	0,63	0,67
Digoxin	1,17	1,76	1,51	1,19	1,19	1,31	1,22	1,23	1,33
Urinfluß	0,75	0,52	0,50	1,20	5,11	8,11	12,21	10,93	10,03

Auch die auf Kreatinin normalisierten Clearancewerte von Digoxin ändern sich beim Übergang Antidiurese-Diurese nicht signifikant, Urinfluß und auch die normalisierte Harnstoffstickstoffclearance steigen dagegen deutlich erkennbar an.

4.2.3. Statistik

Als statistischer Test für die Überprüfung der Signifikanz des Unterschiedes zwischen den beiden Phasen Antidiurese und Diurese diente uns der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen (93).
Der Test setzt keine normalverteilten Grundgesamtheiten voraus und erweist sich deshalb als besonders geeignet für unseren Versuch.
Bei einer Anzahl von n=6 mit einseitiger Fragestellung und einem Vertrauensbereich von 5% beträgt der kritische Wert 2. Ein höheres Signifikanzniveau als 5% ist bei einer so geringen Stichprobenanzahl nicht möglich.

4.2.3.1. Kreatininclearance

Proband	1	2	3	4	5	6
Mittelwert Antidiurese	146	97	101	110	79	94
Mittelwert Diurese	157	126	126	123	98	76
Differenz (d)	-11	-29	-25	-13	-19	+18
Rangzahlen für d(abs)	1	6	5	2	4	3
R-pos; R+ : 3						3
R-neg; R- : 18	-1	-6	-5	-2	-4	

Mit einem kritischen Wert von R=2 gilt:

$R < R+ \quad (2 < 3)$

Die Nullhypothese kann daher nicht abgelehnt werden;
Das bedeutet, der in Kapitel 4.2.1.1. beschriebene tendenziöse Anstieg der Kreatininclearance von Antidiurese zu Diurese ist nicht signifikant.

4.2.3.2. Harnstoffclearance

Proband	1	2	3	4	5	6
Mittelwert Antidiurese	51	32	48	37	35	38
Mittelwert Diurese	94	91	75	66	75	50
Differenz (d)	-43	-59	-27	-29	-40	-12
Rangzahlen für d(abs)	5	6	2	3	4	1
R-pos; R+ : 0						
R-neg; R- : 21	-5	-6	-2	-3	-4	-1

Mit einem kritischen Wert von R=2 gilt:

$R > R+$ $(2 > 0)$

Die Nullhypothese kann daher abgelehnt werden, d.h. die Harnstoffclearance steigt also beim Übergang von Antidiurese zu Diurese signifikant an.

4.2.3.3. Digoxinclearance

Proband	1	2	3	4	5	6
Mittelwert Antidiurese	136	110	260	157	128	191
Mittelwert Diurese	177	119	176	173	118	109
Differenz (d)	-41	-9	+84	-16	+10	+82
Rangzahlen für d(abs)	4	1	6	3	2	5
R-pos; R+ : 13			+6		+2	+5
R-neg; R- : 8	-4	-1		-3		

Mit einem kritischen Wert von R=2 gilt:

$R < R-$ $(2 < 8)$; Die Nullhypothese kann nicht abgelehnt werden. Anstieg oder Abfall der Digoxinclearance zwischen den Phasen sind nicht signifikant.

4.2.3.4. Harnstoffclearance/Kreatininclearance

Proband	1	2	3	4	5	6
Mittelwert Antidiurese	0,35	0,32	0,48	0,35	0,45	0,53
Mittelwert Diurese	0,60	0,72	0,60	0,54	0,78	0,66
Differenz (d)	-0,25	-0,40	-0,12	-0,19	-0,33	-0,13
Rangzahlen für d(abs)	4	6	1	3	5	2
R-pos; R+ : 0						
R-neg; R- : 21	-4	-6	-1	-3	-5	-2

Mit einem kritischen Wert von R=2 gilt

R > R+ (2 > 0); Die Nullhypothese kann daher abgelehnt werden.

Das Verhältnis von Harnstoff- zu Kreatininclearance steigt beim Phasenwechsel signifikant an.

4.2.3.5. Digoxinclearance/Kreatininclearance

Proband	1	2	3	4	5	6
Mittelwert Antidiurese	0,93	1,13	2,57	1,46	1,61	2,09
Mittelwert Diurese	1,15	0,94	1,41	1,40	1,21	1,44
Differenz (d)	-0,22	+0,19	+1,16	+0,06	+0,40	+ ,65
Rangzahlen für d(abs)	3	2	6	1	4	5
R-pos; R+ : 18		+2	+6	+1	+4	+5
R-neg; R- : 3	-3					

Mit einem kritischen Wert von R=2 gilt:

R < R-; (2 < 3); Die Nullhypothese kann daher nicht abgelehnt werden.

Auch die auf die Kreatininclearance normalisierte Digoxinclearance bleibt vom Diuresezustand des Körpers unbeeinflußt.

5. DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG

5.1. Diskussion

Es ist heute allgemein anerkannt, daß Digoxin, als ein im Vergleich zu Digitoxin eher hydrophiles Glykosid, in erster Linie durch die Nieren ausgeschieden wird (6,20,21,26,32,71). Die Ausscheidung über die Leber mit dem Stuhl spielt eine nur untergeordnete Rolle (20,29, 32,75). Digoxin wird beim Gesunden und auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz vorwiegend als unverändertes Glykosid eliminiert (20,26, 60,71,104). Im Ausmaß der täglich eliminierten Digoxinmenge ergeben sich zwischen diesen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (28,31,71). So fanden zum Beispiel Falch und Mitarbeiter (42), daß gesunde und herzinsuffiziente Patienten den gleichen prozentualen Anteil einer oral verabreichten Dosis ausschieden. Man kann also eventuell auch Untersuchungen der renalen Eliminationskinetik am Gesunden auf den digitalisierten Herzkranken übertragen. Dies trifft jedoch nicht zu bei begleitender Niereninsuffizienz oder auch bei höherem Alter mit entsprechend verringerter Kreatininclearance. In diesen Fällen zeigt sich eine deutliche Änderung der renalen Digoxinelimination (9,21,26,32,41,71,84) und es kommt daher nicht selten zu Intoxikationserscheinungen aufgrund einer verringerten Digoxinclearance. Die extrarenale Clearance wird bei Niereninsuffizienz wohl nicht erhöht (9,21,25,48).

In Anbetracht der wichtigen Rolle, die die Nierenfunktion bei der Digoxinausscheidung spielt, ist es von großem klinischen Interesse, den renalen Ausscheidungsmechanismus dieses häufig verordneten Medikaments weiter aufzuklären, zumal in der Literatur hierüber bis heute Uneinigkeit besteht. Einige dieser Unterschiede bezüglich der renalen Behandlung von Digoxin erklären sich aus der Tatsache, daß viele dieser Untersuchungen an Tieren (Hund, Ratte) durchgeführt

wurden und somit nicht uneingeschränkt auf den Menschen übertragbar sind. Bei Untersuchungen am kranken Menschen spielen wiederum viele Unwägbarkeiten mit, so z.B. der Einfluß von bekannten oder unbekannten Zusatzerkrankungen. Auch sind die Wechselwirkungen des untersuchten Herzglykosids mit der Erkrankung selbst und mit zusätzlich verabreichten Medikamenten sehr vielschichtig, so daß eine Interpretation der Daten erschwert wird.

In den bis jetzt vorliegenden Untersuchungen haben sich drei bei der Ausscheidung mitwirkende Komponenten herauskristallisiert:

1. Passive glomeruläre Filtration
2. Passive Reabsorption im proximalen Tubulus
3. Aktive Sekretion im distalen Tubulus

So fanden mehrere Autoren eine Abhängigkeit von der glomerulären Filtration alleine (9,28,31,40,69,75,83,85,89,90), andere von glomerulärer Filtration kombiniert mit tubulärer Reabsorption (27,56, 81,109) oder tubulärer Sekretion (8,17,18,57,66,79,104,105,111). Ein Zusammenspiel aller drei Faktoren wurde mehrmals am Tier nachgewiesen (45-47,64,91) und vor kurzem auch beim Menschen vermutet (106).

Für eine reine glomeruläre Filtration von Digoxin spricht die Tatsache, daß die Digoxinclearance in vielen Studien gut mit der Kreatinin- und der Inulinclearance korreliert. Beide Substanzen werden häufig zur Abschätzung der GFR herangezogen.

So fanden z.B. Ochs et al. (83) an neun gesunden Probanden, daß die renale Digoxinclearance nicht signifikant von der gleichzeitig bestimmten Kreatininclearance abwich. Die Pharmakokinetik war dabei von der verabreichten Dosis unbeeinflußt.

Eine lineare Beziehung zwischen Kreatininclearance und renaler Digoxinclearance erhielten Ewy et al. (40) bei einer Untersuchung an fünf älteren und neun jüngeren Männern (Durchschnittsalter: 77 und 27 Jahre). Sie führten die beim älteren Menschen verminderte Digoxinclearance auf die ebenfalls erniedrigte Kreatininclearance zurück.
Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch Falch (41).

Auch Bloom und Nelp (9) konnten bei einer Untersuchung an Nierengesunden und niereninsuffizienten Patienten eine Abhängigkeit der Digoxinclearance von der Kreatininclearance und somit von der GFR feststellen. Die Digoxinausscheidung mit dem Urin nahm mit fortschreitender Niereninsuffizienz deutlich ab. Wurden die Patienten gemäß ihrer Kreatininclearance in Gruppen eingeordnet, so erwiesen sich die durch die Niere ausgeschiedenen Digoxinmengen in jeder Gruppe als nahezu identisch. Daraus schlossen sie auf einen direkten Zusammenhang zwischen Digoxin- und Kreatininclearance.

Doherty et al. (28,31) konnten in ihren Studien an gesunden Probanden vor und nach einseitiger Nephrektomie ebenfalls eine enge Korrelation der beiden Parameter feststellen. Das Verhältnis von Digoxin- zu Kreatininclearance lag bei ihnen nahe eins.

An zehn Patienten mit einer durchschnittlichen Kreatininclearance größer 50 ml/min und neun Patienten mit einer Kreatininclearance kleiner 50 ml/min wiesen Okada und Mitarbeiter (86) nach, daß die lineare Beziehung zwischen Kreatinin- und Digoxinclearance bis zu Clearancewerten des Kreatinin von 7 ml/min bestehen bleibt.

Auch Experimente von Risler et al. (89,90) an Hunden unterstützen die These, daß die glomeruläre Filtration der grundsätzliche Mechanismus der renalen Digoxinausscheidung ist. Sie senkten den arteriellen renalen Druck auf 67% des Kontrollwertes und erreichten damit ein Absinken der glomerulären Filtration und des Urinflusses, sowie der Inulin- und Digoxinclearance. Das Verhältnis von Digoxin- zu Inulinclearance blieb dabei konstant auf einem Wert um 0,8. Mit einer Proteinbindung des Digoxin von 20% beim Hund zeigen ihre Ergebnisse also, daß die renal ausgeschiedene Digoxinmenge über einen großen Bereich von arteriellen Perfusionsdrucken und Urinflußraten weitgehend der filtrierten Menge entspricht.

Kramer und Scheler (69) untersuchten die renale Eliminationskinetik verschiedener Herzglykoside an gesunden Probanden. Während einer dreitägigen Beobachtungszeit nach einer einmaligen intravenösen Digoxininjektion blieb die Digoxinclearance fast konstant bei ca 73 ml/min. Unter der Voraussetzung, daß Digoxin weder reabsorbiert noch sezerniert wird, berechneten sie mit einer von ihnen bestimmten Proteinbindung von 32% und einer GFR von 114 ml/min einen Erwartungswert von 70-80 ml/min für die Digoxinclearance. Dieser stimmte gut mit ihrem tatsächlichen Wert überein. Sie zogen daraus den Schluß, daß die renale Digoxinelimination vorwiegend von der glomerulären Filtrationsgröße und der Serumproteinbindung abhängt.

Eine sehr genaue Abschätzung der GFR nahmen Lucchini et al. (75) vor, durch die Bestimmung der renalen Hypaque-^{131}I-Clearance. Sie konnten in ihrer Untersuchung an 14 erwachsenen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine ausgezeichnete Übereinstimmung der Digoxinclearance mit der so erhaltenen glomerulären Filtrationsrate feststellen.

Über einen linearen Zusammenhang zwischen Kreatininclearance und globaler Eliminationskonstante von Digoxin berichten Ohnhaus et al. (84) und Gault et al. (44). Die Digoxinclearance wurde von ihnen nicht bestimmt.

Andere Autoren sind der Meinung, daß die Digoxinclearance nicht in dem Maß von der GFR abhängt, wie man es sich früher vorstellte. Sie vertreten die Ansicht, daß auch die aktive tubuläre Sekretion eine große Rolle bei der Digoxinausscheidung spielt. Als wichtigsten Hinweis auf diesen Ausscheidungsmechanismus werten sie die Tatsache, daß die Digoxinclearance in ihren Untersuchungen meist die Kreatinin- und Inulinclearance übersteigt, die Digoxinclearance also größer als die damit abgeschätzte GFR ist. Auch wenn die Digoxinclearance der Kreatininclearance gleich wäre, würde dies bereits auf eine Sekretion hindeuten, da Digoxin im Plasma zu ca 25% eiweißgebunden ist, im Gegensatz zu Kreatinin und Inulin. Inulin wird in der Niere weder sezerniert noch rückresorbiert und die Inulinclearance ergibt so eine sehr gute Abschätzung der GFR. Auch Kreatinin wird keinesfalls rückresorbiert, sondern höchstens bei niedriger GFR etwas sezerniert. Mit der Bestimmung der Kreatininclearance wird man die GFR also niemals unterschätzen und das Ausmaß der tubulären Sekretion wird folglich eher noch zu niedrig als zu hoch angesetzt werden.

So stellten z.B. Bissett et al. (8) an zwei Patienten mit Diabetes insipidus eine die Kreatininclearance (66 ml/min) weit übersteigende Digoxinclearance (113 ml/min) fest.

Keller und Mitarbeiter (66) erhielten bei fünf gesunden Probanden mit einer durchschnittlichen Kreatininclearance von 136 ml/min

eine deutlich höhere Digoxinclearance von 191 ml/min. Die renale Digoxinclearance überstieg die Kreatininclearance also um ca 40%. Bei einer angenommenen Proteinbindung von 25% kann man aus diesen Daten eine Sekretionrate von 47% berechnen (zum Vergleich: 46 % in unserem Versuch).

Ein Mitwirken von tubulärer Sekretion auch an der kindlichen Niere zeigten Malkin et al. (57) auf, bei ihrer Studie an 34 Kindern mit angeborenen Herzerkrankungen. Die Digoxinclearance lag in allen Altersgruppen deutlich über der Kreatininclearance. Sie konnten allerdings eine gute Korrelation der Digoxinclearance sowohl zur Kreatinin- als auch zur Harnstoffclearance herstellen.

Auch Masson et al. (79) kamen nach einer Untersuchung an nierengesunden Patienten zu dem Schluß einer bei der Digoxinelimination mitwirkenden Sekretion. Aufgrund ihrer Ergebnisse war die Digoxinausscheidung durch Spironolacton unbeeinflußt.

Steiness (104-106) konnte bei mehreren getrennten Untersuchungen ebenfalls eine mitwirkende Sekretion feststellen. Sie führte bei 13 hospitalisierten Patienten mit Herzinsuffizienz einen Anteil von ungefähr 50% des im Urin ausgeschiedenen Digoxins auf diesen Ausscheidungsmechanismus zurück (104). Für eine tubuläre Rückdiffusion entdeckte sie zunächst keine Anhaltspunkte (104-5). Nach Behandlung mit dem Aldosteronantagonisten Spironolacton konnte sie jedoch im Gegensatz zu Masson (79) einen Rückgang der Digoxinclearance auf Werte der gleichzeitig bestimmten Inulinclearance feststellen. Dies veranlaßte sie zu dem Schluß, daß die aktive Sekretion durch Spironolacton, wahrscheinlich durch Konkurrieren um einen gemeinsamen Ausscheidungsmechanismus, hemmbar sei.
In einer weiteren Studie (105) zeigte sich, daß die Sekretion eben-

falls durch einen Mangel an Kalium gehemmt wird. Dabei führte sie an 19 normokaliämischen und vier hypokaliämischen Patienten gleichzeitig Messungen der Digoxin- und der Inulinclearance durch. Bei der ersten Patientengruppe überstieg wieder die Digoxinclearance deutlich die Inulinclearance, sowohl auf glomeruläre Filtration als auch tubuläre Sekretion hinweisend. Bei Hypokaliämie war die Digoxinclearance dagegen sichtbar niedriger, stieg aber nach Anheben des Kaliumspiegels wieder auf Normalwerte an. Als Erklärung hierfür nahm die Autorin abermals eine kompetetive Hemmung der Digoxinsekretion an, diesmal durch Aldosteron. Sie vermutet aufgrund der Ergebnisse beider Arbeiten, daß für Digoxin und Steroide wegen Strukturähnlichkeiten ein gemeinsamer Exkretionsmechanismus besteht.

Ein mit Steiness kompatibles Ergebnis erhielten auch Waldorff et al. (111)bei ihrer Untersuchung der spironolactoninduzierten Veränderung der Digoxinkinetik an vier Gesunden und vier niereninsuffizienten Patienten. Nach Spironolactongabe sank die renale Digoxinclearance signifikant ab, der Serumdigoxinspiegel war erhöht. Sie schlossen daraus auf eine Hemmung der Digoxinsekretion durch Spironolacton. Die totale Digoxinclearance wurde um ca ein Viertel vermindert. Ihre Daten legen weiter die Annahme nahe, daß die tubuläre Sekretionskapazität beim Menschen schon bei üblichen Digoxinplasmaspiegeln nahezu ausgeschöpft wird. Dies würde bedeuten, daß die Digoxinclearance schon im therapeutischen Bereich eine Dosisabhängigkeit zeigen müßte. Durch Sättigung des Transportsystems bei genügend hohen Spiegeln dürfte die Digoxinausscheidung nicht mehr entsprechend weiter ansteigen, die Clearance müßte also absinken.

An einer Untersuchung mit Hunden konnten Gibson und Quintanilla (45) eben dieses Verhalten feststellen. Ohne veränderte GFR sank die Digoxinclearance bei erhöhten Serumdigoxinkonzentrationen signifikant ab. Sie schlossen daraus, daß die Digoxinclearance nicht in dem Maß von der glomerulären Filtration abhängt, wie man allgemein dachte. Zu derselben Auffassung gelangten die Autoren auch bei einer weiteren Untersuchung (46) am Hund, in der sie zudem feststellten, daß die Sekretion durch Quinidin gehemmt werden kann.

Umgekehrt erhielten Cogan et al. (17) während einer Therapie mit den Vasodilatantien Hydralazin und Nitroprussid bei Patienten mit Herzinsuffizienz einen Anstieg der totalen Digoxinclearance um ungefähr 50%. Dies führten sie auf eine Steigerung der tubulären Sekretion zurück. Die glomeruläre Filtrationsrate war dabei ebenfalls unverändert. Auch vor der Behandlung war die Digoxinclearance mit 104 ml/min bereits deutlich höher als die GFR (60 ml/min). Die Clearancewerte nach Einsatz der Vasodilatantien stimmen mit unseren an Gesunden erhaltenen Werten gut überein (155 ml/min). Dies legt zusätzlich den Schluß nahe, daß eine ausreichend therapierte Herzinsuffizienz die Digoxineliminatio unbeeinflußt läßt.

An Ratten haben Kauker und Mitarbeiter (64,91) in zwei getrennten Studien mittels Mikropunktion das Mitspielen einer tubulären Sekretion neben Filtration und Reabsorption nachgewiesen. Digoxin wurde im proximalen Konvolut und in der Henle Schleife reabsorbiert. Ungefähr ein Drittel der filtrierten Menge verließen hier wahrscheinlich durch passive Diffusion den Tubulus. Im distalen Konvolut wurden 15% des filtrierten Digoxins gegen ein Konzentrationsgefälle wieder aktiv zugeführt. Die Sammelrohre erwiesen sich in der

Rattenniere als relativ digoxinundurchlässig.

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Veröffentlichungen fanden Towbin et al. (109) in ihrer Untersuchung am Hund mittels Stop-flow-Technik keinen Hinweis auf eine tubuläre Sekretion, sondern nur auf Filtration und Rückresorption. Die Lokalisation der Digoxinrückdiffusion lag dabei nahe der maximalen Glucosereabsorption im proximalen Tubulus.

Doherty et al. (27) führten später ebenfalls mit Stop-flow-Technik ähnliche Experimente durch und kamen zu demselben Ergebnis. Den Ort der maximalen Digoxinrückresorption vermuteten sie allerdings im proximalen Teil des distalen Tubulus. Aber auch in den angrenzenden Tubulusgebieten findet ihrer Meinung nach in geringerem Ausmaß eine Reabsorption statt.

In dem bereits erwähnten Hundeexperiment von Gibson und Mitarbeitern (45) konnte bei hohen Digoxinspiegeln ebenfalls eine passive tubuläre Reabsorption nachgewiesen werden. Während bei niedrigen Spiegeln die Digoxin- zu Inulinclearance immer über eins war, auf aktive Sekretion hinweisend, lag das Verhältnis bei hohen Spiegeln konstant darunter, was auf eine netto Reabsorption schließen läßt. Gibson nimmt also einen Transport in beide Richtungen an.
In einer weiteren Studie infundierten Gibson und Quintanilla (47) Hunden Mannit, Kochsalz oder Furosemid. Obwohl der Urinfluß durch alle drei Maßnahmen auf ähnliche Werte erhöht wurde, nahm die Digoxinclearance, bei gleichbleibendem Serumdigoxin und PAH-Clearance nur bei Mannit- und Kochsalzinfusion signifikant zu, nicht bei Furosemid. Die Autoren schlossen daraus, daß es bei Volumenvergrößerung wie sie bei Mannit und Kochsalz stattfindet, nicht aber

bei erhöhtem Urinfluß allein, zu einer vermehrten Digoxinausscheidung komme. Da bei Volumenvergrößerung die proximale Salz- und Wasserreabsorption vermindert ist, lag für sie die Annahme nahe, daß Digoxin zumindest teilweise im proximalen Tubulus passiv reabsorbiert wird.

Diese passive Reabsorption von Digoxin, beim Tier schon mehrmals nachgewiesen (27,45,47,64,91,109), wird beim Menschen bis heute nur vermutet.

So berichtet Meister (81) über einen Fall, in dem es bei prärenaler Azotämie zu einer verminderten Digoxinclearance kam. Dies führte er auf eine unter diesen Umständen eventuell vermehrt auftretende tubuläre Reabsorption von Digoxin zurück.

Halkin und Sheiner (56) kamen bei einer Untersuchung an 40 Patienten mit prärenaler Azotämie zu dem Ergebnis, daß die Digoxinclearance besser mit der Harnstoffclearance korreliert als mit der Kreatininclearance. Da Harnstoff im Gegensatz zu Kreatinin im proximalen Tubulus passiv reabsorbiert wird, nahmen sie einen ähnlichen Mechanismus bei der Digoxinausscheidung an. Weiter entdeckten sie einen positiven Zusammenhang zwischen Digoxinclearance und Urinfluß bei niedrigen Flußraten.

Auch Steiness (106) fand in einer der vorliegenden Arbeit ähnlichen Studie an sechs gesunden Probanden einen Anstieg der nicht glomerulären Digoxinclearance mit zunehmenden Urinfluß über einen weiten Bereich von Flußraten.(0,65-13,5 ml/min), woraus sie auf eine mitwirkende Reabsorption schloß. Unter dieser Voraussetzung würde man nämlich eine steigende Digoxinclearance während der Diurese er-

warten, da dann die Digoxinreabsorption aufgrund der zeitlichen Limitierung nicht mehr vollständig erfolgen könnte. Dieses Ergebnis steht nicht notwendig im Widerspruch mit unserem Experiment, in dem wir keinen Zusammenhang zwischen Urinfluß und Digoxinclearance feststellen konnten. Steiness macht in ihrer Veröffentlichung keine näheren Angaben wie sie diese hohen Flußraten erreichte. Da sie selten spontan auftreten, muß man die kontinuierliche Inulininfusion zur Bestimmung der GFR als Ursache annehmen. Dadurch kam es höchstwahrscheinlich zu einer Volumenvergrößerung, die auch in dem Hundeexperiment von Gibson et al. (47) als Ursache für eine erhöhte Digoxinclearance genannt wurde. Die durch das Trinken großer hypotoner Flüssigkeitsmengen ausgelöste Wasserdiurese in unserem Versuch, setzt offensichtlich über eine Stimulierung der Osmorezeptoren (siehe Kap. 2: Grundlagen) so prompt ein, daß es zu keiner Volumenvergrößerung, sondern lediglich zu einem erhöhten Urinfluß kommt. Dieser allein steigert aber, wie mehrmals beschrieben (2,13,17,18, 78,86,92,113) die Digoxinclearance nicht.

In den oben zitierten Untersuchungen von Gibson et al. (47) wurde z.B. bei furosemidinduzierter Diurese ohne Volumenvergrößerung keine erhöhte Digoxinclearance gefunden.

Auch Pall et al. (86) fanden bei einer wegen Barbituratvergiftung eingeleiteten forcierten Diurese keine veränderte Digoxingesamtausscheidung.

Baczynski (2) stellte fest, daß Furosemid weder einen signifikanten Einfluß auf den Digoxinspiegel im Blut noch auf die Ausscheidung im Urin ausübt, trotz sichtbarer diuretischer Wirkung.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Wilkerson (113) an Hunden. Die Serumdigoxinkonzentration blieb trotz erhöhtem Urinfluß unbeeinflußt.

Auch Brown et al. und Marcus et al. (13,78) können keinen Einfluß von Furosemid auf die Digoxinelimination feststellen.

Zu demselben Ergebnis kommen Rotmensch et al. (92) in zwei von drei berichteten Fällen. Im dritten Fall stellten sie dagegen eine signifikant erniedrigte Serumhalbwertszeit von Digoxin nach Furosemidapplikation fest. Mit diesem Fall stehen sie in Übereinstimmung mit McAllister und Mitarbeitern (80) in deren Studie die Digoxinclearance ebenfalls mit dem Urinfluß nach Furosemidgabe anstieg.

Nach einer Untersuchung von Bissett et al. (8) an zwei Patienten mit Diabetes insipidus erhöht auch eine durch ADH-Mangel ausgelöste Diurese die Digoxinausscheidung nicht. Dies stellten auch Doherty et al. (26) bei einer unveröffentlichten Untersuchung nach chirurgisch verursachtem Diabetes insipidus an Hunden fest.

Faßt man die vorliegenden Untersuchungen zusammen, so kann man annehmen, daß Digoxin gemäß seinem nicht eiweißgebundenen Teil frei filtriert und wahrscheinlich auch tubulär aktiv sezerniert wird. Hinweise auf eine passive tubuläre Reabsorption, wie sie im Tierversuch bereits nachgewiesen wurde, liegen auch beim Menschen vor, sind aber noch nicht gesichert. Die aktive Sekretion wird durch Spironolacton, Kaliummangel und Quinidin wahrscheinlich gehemmt, durch die Vasodilatatoren Hydralazin und Nitroprussid eventuell gefördert. Furosemid hat wahrscheinlich keinen Einfluß auf die Digoxinkinetik, ebenso die alleinige Erhöhung des Urinflusses. Volumenexpansion scheint die Digoxinausscheidung dagegen zu vergrößern. Absicht unserer Arbeit ist es nun, bei einer Reduktion aller beeinflussenden Faktoren auf ein Minimum, die bisher in der Literatur am wenigsten beachtete Möglichkeit einer tubulären Rückresorption

von Digoxin am Menschen zu untersuchen. Wir führten unsere Studie mit sechs nach Voruntersuchung völlig gesunden Probanden durch, die seit längerem unter keinerlei Medikation standen. Uns interessierte dabei vor allem die Frage, ob sich die Ausscheidung von Digoxin durch eine Veränderung des Urinflusses beeinflussen läßt. Die Diurese erwirkten wir allein durch exzessive Wasseraufnahme per os über die Hemmung des ADH. Um interindividuelle Unterschiede auszuschalten, nahmen wir Clearancemessungen sowohl während Antidiurese als auch während extremer Diurese an derselben Person vor, jeder Proband diente uns also als seine eigene Kontrolle. Als Vergleich bestimmten wir zusätzlich die Ausscheidung von Harnstoff und Kreatinin über die Niere. Beide Parameter verhielten sich erwartungsgemäß. Die Kreatininclearance lag mit durchschnittlich 112 ml/min im Normbereich (96). Dies entspricht, da Kreatinin beim Nierengesunden weder rückresorbiert noch sezerniert wird, der glomerulären Filtrationsrate. Beim Übergang Antidiurese-Diurese war die Kreatininclearance unbeeinflußt. Nach Ganong (43) beträgt die Harnstoffclearance ca 50% der Inulin- bzw. Kreatininclearance, was unserem Ergebnis, gemittelt über Antidiurese und Diurese, entspricht (57,5 ml/min). Die Harnstoffclearance stieg beim Phasenwechsel im Mittel von 40 ml/min auf 75 ml/min an. Dies ist eine 88%ige Steigerung der renalen Ausscheidung bei hohen Urinflußraten und zeigt, daß die Harnstoffrückresorption durch zeitliche Limitierung deutlich gehemmt war. Unser Ergebnis liegt im Rahmen von aus der Literatur erhaltenen Werten (51,61). Die Digoxinclearance lag sowohl in der Antidiurese (164 ml/min) als auch in der Diurese (145 ml/min) deutlich über der GFR (112 ml/min). Da nur das nicht proteingebundene Digoxin frei filtriert wird, ergibt sich bei einer angenommenen

Proteinbindung von 25% (38) eine die bloße Filtration übersteigende Digoxinclearance von 80 ml/min in der Durst- und 61 ml/min in der Trinkphase. Mittelt man die Digoxinclearance über beide Phasen und setzt diesen Wert 100%, so ergibt sich eine Sekretionsrate von 46% bei unserer Versuchsanordnung. Dies entspricht fast völlig dem Ergebnis einer Untersuchung von Keller und Mitarbeitern (66), die eine Sekretionsrate von 47% bei fünf gesunden Probanden feststellten. Die Digoxinclearance blieb trotz einer Erhöhung des Urinflusses um das 19-fache weitgehend unverändert, wie es bereits mehrmals auch in der Literatur beschrieben ist (2,8,13,26,47,78,86,92,113). Dies spricht gegen ein Mitwirken von passiver tubulärer Reabsorption, da man in diesem Fall eine parallel zum Urinfluß ansteigende Clearance ähnlich wie bei Harnstoff erwarten müßte. Von der Tendenz her konnte man dagegen eher ein Absinken der Digoxinclearance feststellen, das jedoch statistisch nicht signifikant war. Dies könnte als eine Hemmung der aktiven Sekretion, eventuell durch einen Mangel an ADH bei extremer Wasserdiurese, interpretiert werden. Möglicherweise spielt jedoch auch eine "Streßreaktion" eine Rolle, da die extreme Flüssigkeitsbelastung während der Diurese von allen Probanden ausnahmslos sehr schlecht vertragen wurde. Aus diesem Grund war auch die Versuchslänge durch die Beschwerden der Versuchspersonen zeitlich limitiert, obwohl es uns sinnvoll erschien, die Diuresephase weiter auszudehnen, um das Ende der Systemschwankungen, die durch die Umstellung von extremer Antidiurese auf extreme Diurese auftraten, abzuwarten und somit vielleicht ein klareres Ergebnis zu erhalten. Es konnte jedoch nur bei den Probanden 2,3 und 4 eine zusätzliche Messung in der Diuresephase durchgeführt werden. Die unterschiedliche Flüssigkeitstoleranz der einzelnen Probanden

führte auch, mit der relativ locker gefaßten Anweisung 1/2-1l pro Stunde zu sich zu nehmen, zu deutlichen Unterschieden bei der Wasserzufuhr und somit auch bei Urinfluß und spezifischen Gewicht. Es kam dadurch zu einem Abflachen der Zufuhr gegen Ende des Versuchs und generell niedrigen Trinkmengen bei Proband 5 und 6. Trotzdem befanden sich alle Probanden in einer ausreichenden Wasserdiurese, sichtbar an deutlich steigender Harnstoffclearance und Urinfluß und dem sinkenden spezifischen Gewicht des Urins.

Mit unseren Ergebnissen bezüglich der renalen Behandlung von Digoxin liegen wir auf einer Linie mit einer Reihe von Arbeiten, in denen eine tubuläre Sekretion (8,17,18,57,66,79,104,105,111) und ein diureseunabhängiges Ausscheidungsverhalten von Digoxin beschrieben wird. Eine erhöhte renale Ausscheidung von Digoxin durch alleinige Erhöhung des Urinflusses konnte bei unserer Versuchsanordnung nicht erreicht, Hinweise auf eine passive tubuläre Reabsorption nicht festgestellt werden.

5.2. Zusammenfassung

Digoxin gehört zu den mit am häufigsten eingesetzten Medikamenten und wird vor allem bei Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen angewandt. Da es vorwiegend über die Niere ausgeschieden wird und seine therapeutische Breite sehr gering ist, ist es von großer klinischer Bedeutung, Kenntnisse über die renale Eliminationskinetik dieses Herzglykosids zu gewinnen, um Überdosierungen zu vermeiden.

Der momentane Stand der Literatur zu dieser Frage läßt sich folgendermaßen zusammenfassen:

Digoxin wird entsprechend seinem nicht proteingebundenen Anteil als unverändertes Glykosid überwiegend renal ausgeschieden. Dabei haben sich drei mitwirkende Komponenten herauskristallisiert:

1. freie glomeruläre Filtration
2. passive Reabsorption im proximalen Tubulus
3. aktive Sekretion im distalen Tubulus

Mehrere Autoren fanden eine Abhängigkeit von der glomerulären Filtration alleine (9,28,31,40,69,75,83,85,89,90), andere eine Kombination von glomerulärer Filtration und tubulärer Rückresorption (27,56,81,109) oder tubulärer Sekretion (8,17,18,57,66, 79,104,105,111). Ein Zusammenwirken aller drei Komponenten wurde bereits am Tier mehrmals nachgewiesen (45-46,64,91) und vor kurzem auch beim Menschen vermutet (106).

Für eine reine glomeruläre Filtration spricht die Tatsache, daß in vielen Arbeiten die Digoxinclearance gut mit der Kreatininclearance bzw. der Inulinclearance korreliert, die ja beide die GFR abschätzen.

Als wichtigster Hinweis auf eine tubuläre Sekretion wird im allgemeinen gewertet, daß die Digoxinclearance in mehreren Untersuchungen deutlich die Kreatinin-, oder Inulinclearance und damit auch die GFR übersteigt. Auch eine mit der Kreatinin- bzw. Inulinclearance gleiche Digoxinclearance würde bereits auf eine Sekretion schließen lassen, da Digoxin im Gegensatz zu den beiden anderen Substanzen im Plasma zu ca 25% eiweißgebunden ist und ja nur der freie Digoxinanteil zur Filtration gelangt. Für eine passive tubuläre Reabsorption sprechen vor allem Ergebnisse von tierexperimentellen Untersuchungen, gewonnen mittels direkter und meist sehr eingreifender Methoden (Mikropunktion, Stop-Flow Technik). Indirekte Hinweise für ein Mitwirken dieses renalen Ausscheidungsmechanismus existieren auch beim Menschen, wobei vor allem eine Korrelation der Digoxinclearance mit der Harnstoffclearance, Harnstoff wird im proximalen Tubulus ja passiv reabsorbiert, in diese Richtung gedeutet wird.

Einen Beitrag zu der Frage, ob Digoxin tubulär reabsorbiert wird, soll auch die vorliegende experimentelle Arbeit unter Anwendung klassischer Clearancemethoden leisten.

Die unserem Versuchsaufbau zugrundeliegende Überlegung ist dabei folgende:
Geht man von einer bei der Digoxinausscheidung mitwirkenden Reabsorption im Tubulus aus, so könnte ein, bei exzessiver Wasseraufnahme über eine Hemmung des ADH erwirkter erhöhter Urinfluß, über eine zeitliche Limitierung des Austauschprozesses zu einem Zurückbleiben von Digoxin im Tubulus mit folgender erhöhter Digoxinausscheidung führen, wie dies ja bei Harnstoff diureseabhängig stattfindet. Ein der Diurese vorgeschalteter Durstzustand müßte diesen Effekt noch deutlicher hervortreten lassen. Von einem der

Harnstoffausscheidung ähnlichen renalen Eliminationsmechanismus des Digoxin könnte man ausgehen bei einer engen Korrelation der Digoxinclearance mit der gleichzeitig bestimmten Harnstoffclearance. Die Digoxinclearance müßte dann wie die Harnstoffclearance beim Übergang von der Antidiurese zur Diurese signifikant ansteigen. Gegen eine Netto-Reabsorption spräche dagegen ein Ergebnis mit einer starken Korrelation zwischen Digoxin- und Kreatininclearance, die, da Kreatinin tubulär weder rückresorbiert noch sezerniert wird, weitgehend der glomerulären Filtrationsrate entspricht. Dadurch ist jedoch das Mitwirken einer tubulären Reabsorption noch nicht notwendig ausgeschlossen, da mit Clearancebestimmungen ja nur Nettoeffekte gemessen werden und eine durch annähernd gleich hohe tubuläre Sekretion maskierte Rückresorption dadurch nicht erfaßt wird.

Unsere Studie führten wir, um beeinflussende Störfaktoren möglichst auszuschalten und damit die Interpretation der Ergebnisse zu erleichtern, an sechs nach eingehender Voruntersuchung völlig gesunden Probanden beiderlei Geschlechts durch, die seit längerem unter keinerlei Medikation standen. Der Versuch erstreckte sich über insgesamt zwei Tage. Zeitlich und inhaltlich kann man ihn in vier Perioden aufteilen:

1. Periode: Digitalisierungsphase
2. Periode: Antidiuresephase
3. Periode: Übergangsphase Antidiurese-Diurese
4. Periode: Diuresephase

Die einzunehmende Digoxindosis wurde halbiert und am ersten Versuchstag morgens und mittags verabreicht. Die strenge Durstphase dauerte von 20 Uhr desselben Tages bis 12 Uhr mittags des darauf folgenden Tages und führte zu einer deutlich erkennbaren Anti-

diurese. Nach einer zwischengeschalteten Übergangsphase mit Flüssigkeitsaufnahme nach Belieben, begann um 14 Uhr die Diuresephase initial mit einem "Wasserstoß" (11-21) eingeleitet. Sie wurde bis 18 Uhr durch stündliche Aufnahme von 1/21-11 Flüssigkeit fortgeführt.

Während des gesamten Versuchsablaufs wurden vier Serum- und neun Urinproben gesammelt und darin vom Labor Harnstoffstickstoff, Kreatinin und Digoxin gemessen. Bei den Urinproben wurden zusätzlich die Volumina und das spezifische Gewicht bestimmt.

Der Urinfluß stieg bei allen Probanden in der Diuresephase signifikant an, im Mittel um das 19-fache, während das spezifische Gewicht deutlich absank. Es befanden sich also alle Versuchspersonen in einer ausreichenden Wasserdiurese. Die von uns als Vergleich bestimmten Harnstoff- und Kreatininclearances verhielten sich beide erwartungsgemäß. Die Kreatininclearance lag mit durchschnittlich 112 ml/min im Normbereich und war vom Übergang Antidiurese-Diurese unbeeinflußt. Die Harnstoffclearance zeigte beim Phasenwechsel eine 88%ige Steigerung, was auf eine deutliche Hemmung der Harnstoffrückresorption durch zeitliche Begrenzung des Austauschprozesses hinweist. Mit 155 ml/min, gemittelt über Antidiurese- und Diuresephase, lag die Digoxinclearance klar über der Kreatininclearance (112 ml/min). Bei einer angenommenen Proteinbindung von 25% ergibt sich damit eine die reine Filtration übersteigende Digoxinclearance von 70 ml/min. Dies entspricht einer Nettosekretionsrate von 46% bei unserer Versuchsanordnung.

Trotz einer starken Steigerung des Urinflusses beim Übergang von Antidiurese zu Diurese blieb die Digoxinclearance dabei weitgehend unverändert. Obwohl statistisch nicht signifikant, ist von der Tendenz her ein geringes Sinken der Digoxinclearance festzu-

stellen. Dies könnte für eine Hemmung des aktiven Sekretionsmechanismus durch Wasserdiurese sprechen, wobei jedoch auch Streßfaktoren, durch die extreme orale Wasseraufnahme bedingt, eine Rolle spielen können. Somit schließen unsere Ergebnisse jedoch aus, daß durch alleinige Erhöhung des Urinflusses beim Gesunden eine erhöhte Ausscheidung von Digoxin zu erreichen ist. Damit befinden wir uns im Einklang mit einer Reihe von Arbeiten, in denen die Ansicht vertreten wird, daß das ungebundene Digoxin sowohl glomerulär filtriert als auch aktiv tubulär sezerniert wird und ein weitgehend diureseunabhängiges Ausscheidungsverhalten zeigt.

6. LITERATURVERZEICHNIS

(1) Aronson, J. K., Grahame-Smith, D. G.:
Digoxin therapy: Textbooks, theory and practice.
Brit. J. Clin. Pharmacol. 3, 639 (1976)

(2) Baczynski, R., Kokot, F.:
Der Einfluß von Furosemid auf die ß-Methyl-Digoxin-Ausscheidung im Urin.
Dtsch. Med. Wschr., 15, Jg. 103, 662 (1978)

(3) Beermann, B., Hellström, K., Rosen, A.:
Fate of orally admistered ^{3}H-Digitoxin in man with special reference to the absorption.
Circulation 43, 852 (1971)

(4) Beermann, B., Hellström, K., Rosen, A.:
The absorption of orally admistered (12a-^{3}H) digoxin in man
Clin. Sci., 43, 507 (1972)

(5) Beller, G. A., Smith, T. W., Abelmann, W. H. et al.:
Digitalis intoxication. A prospective clinical study with serum level correlations.
N. Engl. J. Med., 284, 989-997 (1971)

(6) Belz, Gustav Georg:
Die herzwirksamen Glykoside
J. F. Lehmanns Verlag München (1971)

(7) Bennett, W. M., Porter, G. A.:
Endogenous creatinine clearance as a clinical measure of glomerular filtrations rate.
Br. med. J., 4, 84-86 (1971)

(8) Bissett, J. K., Doherty, J. E., Flanigan, W. J., Dalrymple, G. V., Gammill, J., Sherwood, J.:
Tritiated digoxin: XIX. Turnover studies in diabetes insipidus.
Am. J. Cardiol., 31, 327 (1973)

(9) Bloom, P. M., Nelp, W. B.:
Relationship of the excretion of tritiated digoxin to renal function.
Amer. J. med. Sci., 251, 133 (1966)

(10) Brod, J., Sirota, J. H.:
The renal clearance of endogenous creatinine in man.
J. clin. Invest., 27, 645-54 (1948)

(11) Brown, D. P., Abraham, G. M.:
Plasma digoxin levels in normal human volunteers following chronic oral and intramuscular administration.
J. Lab. Cli. Med., 82, 201 (1973)

(12) Brown, C., Doherty, J. E., Murphy, M. L.:
Tissue concentration of tritiated digoxin in dogs after oral administration.
Clin. Res., 15,24 (1967)

(13) Brown, D. D., Dormois, J. C., Abraham, G. N.:
Effect of furosemide on the renal excretion of digoxin.
Clin. Pharmacol. Ther., 20, 395 (1976)

(14) Buddecke, E.:
Grundriß der Biochemie
Walter de Gruyter, Berlin-New York (1974)

(15) Caldwell, J. H., Martin, J. F., Dutta, S.:
Intestinal absorption of digoxin-^{3}H in the rat.
Am. J. Physiol., 217, 1747 (1969)

(16) Carruthers, S. G., Dujorne, C. A.:
Digoxin therapy during T-tube biliary drainage in man.
J. Amer. Med. Ass., 240, 2756 (1978)

(17) Cogan, J. J., Humphreys, M. H., Carlson, C. J., Benowitz, N. L., Rapaport, E.:
Acute vasodilator therapy increases renal clearance of digoxin in patients with congestive heart failure.
Circulation 64, 5, 973 (1981)

(18) Cogan, J. J., Humphreys, M. H., Carlson, C. J., Rapaport, E.:
Digoxin: The acute effects of vasodilator therapy on renal metabolism.
Am. J. Cardiol., 45, 412 (1980)

(19) Doering, W., König, E.:
Digitalisintoxikation. Ursache, Diagnose, Prophylaxe.
Dtsch. med. Wschr. 102, 579 (1977)

(20) Doherty, J. E., Perkins, W. H.:
Studies with tritiated digoxin in human subjects after intravenous administration.
Am. Heart J., Vol. 63, No. 4, 528 (1962)

(21) Doherty, J. E., Perkins, W. H., Wilson, M. C.:
Studies with tritiated digoxin in renal failure.
Am. J. of Med. 37, 536-44 (1964)

(22) Doherty, J. E., Perkins, W. H.:
Studies following intramuscular tritiated digoxin in human subjects.
Am. J. Cardiol., 15, 170 (1965)

(23) Doherty, J. E., Perkins, W. H.:
Tissue concentration and turnover of tritiated digoxin in dogs.
Am. J. Cardiol., 17, 47 (1966)

(24) Doherty, J. E., Perkins, W. H.:
Digoxin metabolism in hypo- and hyperthyreodism. Studies with tritiated digoxin in thyroid disease.
Annals of Internal Medicine, Vol. 64, No. 3 (1966)

(25) Doherty, J. E., Flanigan, W. J.:
Tritiated digoxin excretion in human subjects following renal transplantation.
Clin. Res., 15, 25 (1967)

(26) Doherty, J. E.:
The clinical pharmacology of digitalis glycosides: A review.
Am. J. Med. Sci., Vol. 255, 382 (1968)

(27) Doherty, J. E., Ferrell, C. B., Towbin, E. J.:
Localization of renal excretion of the tritiated digoxin.
Am. J. Med. Sci., Vol. 258, 181-189 (1969)

(28) Doherty, J. E., Flanigan, W. J., Patterson, R. M., Dalrymple, G. V.:
The excretion of tritiated digoxin in normal human volunteers

before and after unilateral nephrectomy.
Circulation 40, 555 (1969)

(29) Doherty, J. E., Flanigan, W. J., Murphy, M. L., Bulloch, R. T., Dalrymple, G. L., Beard, O. W., Perkins, W. H.:
Tritiated digoxin: XIV. Enterohepatic circulation, absorption and excretion studies in human volunteers.
Circulation, 42, 867 (1970)

(30) Doherty, J. E., Hall, W. H.:
Tritiated digoxin: XV. Serum protein binding in human subjects.
Am. J. Cardiol., 28, 326 (1971)

(31) Doherty, J. E., Flanigan, W. J., Dalrymple, G. V., Gammill, J., Sherwood, J.:
Tritiated digoxin: XVII. Excretion and turnover times in normal donors before and after nephrectomy and the recipient of the kidney after transplantation.
Am. J. Cardiol., 29, 470 (1972)

(32) Doherty, J. E., M. D., F.A.C.P., Little Rock, Arkansas:
Digitalis glycosides: Pharmacokinetics and their clinical implications.
Annals of Internal Medicine, 79, 229-238 (1973)

(33) Doherty, J. E., Bissett, J. K., Kane, J. J., N. de Soyza, Murphy, M. L., Flanigan, W. J., Dalrymple, G. V.:
Tritiated digoxin: Studies in renal disease in human subjects.
Int. J. clin. Pharmacol., 12, 89 (1975)

(34) Doherty, J. E., Dalrymple, G. V., Murphy, M. L., Kane, J. J., Bissett, J. K., N. de Soyza:
Pharmacokinetics of digoxin.
Fed. Proc., 36, 2242 (1977)

(35) Doolan, P. D., Alpen, E. L., Theil, G. B.:
A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine.
Am. J. Med., 32, 65 (1962)

(36) Enger, E., Blegen, E. M.:
The relationship between endogenous creatinine clearance and serum creatinine in renal failure.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 16, 273 (1964)

(37) Evered, D. C.:
The binding of digoxin by the serum proteins.
Europ. J. Pharmacol., 18, 236 (1972)

(38) Evered, D. C., Chapmann, C.:
Plasma digoxin concentrations and digoxin toxicity in hospital patients.
Brit. Heart J., 33, 540 (1971)

(39) Ewy, G. A., Groves, B. M., Ball, M. F., Nimmo, L., Jackson, B., Marcus, F.:
Digoxin metabolism in obesity.
Circulation, 44, 810 (1971)

(40) Ewy, G. A., Kapadia, G. G., Yao, L., Lullin,N., Marcus, F. I.:
Digoxin metabolism in the elderly.

Circulation, 39, 449 (1969)

(41) Falch, D.:
The influence of kidney function, body size and age on plasma concentration and urinary excretion of digoxin.
Acta med. Scand., 194, 251 (1973)

(42) Falch, D., Teien, A., Bjerkelund, C. J.:
Comparative study of the absorption, plasma levels and urinary excretion of the "new" and "old" Lanoxin.
Br. Med. J., 1, 695 (1973)

(43) Ganong, W. F.:
Medizinische Physiologie
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1973)

(44) Gault, M. H., Sugden, D., Maloney, C., Ahmed, M., Tweeddale, M.:
Biotransformation and elimination of digoxin with normal and minimal renal function.
Clin. Pharmacol. Ther., Vol. 25, No. 2, Part I, 499 (1979)

(45) Gibson, T.P., Quintanilla, A. P.:
The renal clearance of digoxin is dependent upon the serum digoxin concentration.
J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 215, no. 3, 681-4 (1980)

(46) Gibson, T. P., Quintanilla, A. P.:
Effect of quinidine on the renal handling of digoxin.
J. Lab. Clin. Med., 96, 6, 1062 (1980)

(47) Gibson, T. P., Quintanilla, A. P.:
Effect of volume expansion and furosemide diuresis on the

renal clearance of digoxin.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 219, 54-59 (1981)

(48) Gierke, K. D., Perrier, D., Mayersohn, M., Marcus, F. I.:
Digoxin disposition in dogs before and during azotemia.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 205, 2, 459-464 (1978)

(49) Gilfrich, H. J., Bodem, G. Chidsey, C. A.:
Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Digoxin.
Arzneimittelforschung (Drug Research), 23, 1659 (1973)

(50) Glattke, E., von Hattingberg, H. M.:
Pharmakokinetik
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1973)

(51) Goldstein, M. H., Lenz, P. R., Levitt, M. F.:
Effect of urine flow rate on urea reabsorption in man: urea as a "tubular marker".
J. of applied Physiol., 26, 5 (1969)

(52) Goodman and Gilman
The Pharmacological Basic of Therapeutics, p. 729
Mac Millan Publishing Co., New York-Toronto-London.

(53) Greef, K.:
Zur Pharmakokinetik des g-Strophantins.
Dtsch. med. Wschr., 102, 135 (1977)

(54) Greenblatt, D. J., Duhme, D. W., Koch-Weser, J., Smith, T. W.:
Evaluation of digoxin bioavailability in single-dose studies.
New Engl. J. Med., 289, 651 (1973)

(55) Haasis, R., Larbig, D., Stunkat, R., Bader, H., Sebold, H.:
Radioimmunologische Bestimmung der Glykosidkonzentration im menschlichen Gewebe.
Klin. Wschr. 55, 2330 (1977)

(56) Halkin, H., Sheiner, L. B., Peck, C. C., Melmon, K. L.:
Determinants of the renal clearance of digoxin.
Clin. Pharmacol. Ther., 17, 4, 385 (1975)

(57) Halkin, H., Radomsky, M., Millman, P., Almog, S., Blieden, L., Boichis, H.:
Steady state serum concentration and renal clearance of digoxin in neonates, infants and children.
Europ. J. clin. Pharmacol. 13, 113-117 (1978)

(58) Harper, H. A., Löffler, G., Pertrides, P. E., Weiss, L.:
Physiologische Chemie.
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1975)

(59) Heierli, C., Thoelen, H., Bartels, H.:
Schätzung des Glomerulumfiltrats durch das Serumkreatinin.
Dtsch. Med. Wschr., 97, 67 (1972)

(60) Huffmann, D. J., Azarnoff, D. L.:
Absorption of orally given digoxin preparations.
J. Amer. Med. Ass., 222, 957 (1972)

(61) Jaenike, J. R.:
The relative rates of urea and water permeation in the distal nephron of the intact kidney.
J. Clin. Invest., 43, 45-55 (1964)

(62) Jusko, W. J., Szefler, S. J., Goldfarb, A. L.:
Pharmacokinetic design of digoxin dosage regimens in relation to renal function
J. Clin. Pharmacol., 14, 525-34 (1974)

(63) Kampmann, J. P., J. Molholm Hansen:
Glomerular filtration rate and creatinine clearance.
Br. J. clin. Pharmacol., 12, 7-14 (1981)

(64) Kauker, M. L.:
Digoxin transport in the distal nephron of rats during saline diuresis.
Proc. Soc. Exp. Bio. Med., 168, 5-9 (1981)

(65) Keller, F., Blumenthal, H. P., Maertin, K., Rietbrock, N.:
Overall pharmacokinetics during prolonged treatment of healthy volunteers with digoxin and ß-Methyldigoxin.
Europ. J. Clin. Pharmacol., 12, 387-92 (1977)

(66) Keller, F., Molzahn, M., Ingerowski, R.:
Digoxin dosage in renal insufficiency: Impractibility of basing it on the creatinine clearance, body weight and volume of distribution.
Europ. J. Clin. Pharmacol., 18, 433 (1980)

(67) Kim, K. E., Onesti, G., Ramirez, O., Brest, A. N., Swartz, C.:
Creatinine clearance in renal disease. A repraisal.
Br. med. J., 4, 11-14 (1969)

(68) Koup, J. R., Jusko, W. J., Ellwood, C. M., Kohli, R. K.:
Digoxin pharmacokinetics: Role of renal failure in dosage

regimen design.
Clin. Pharmacol. Ther., 18, 9 (1975b)

(69) Kramer, P., Scheler, F.:
Renale Eliminationskinetik verschiedener Herzglykoside.
Dtsch. Med. Wschr., 97, 1485-90 (1972)

(70) Kramer, P., Kothe, E., Saul, J., Scheler, F.:
Uraemic and normal plasma protein binding of various cardiac glycosides under "in vivo" conditions.
Europ. J. Clin. Invest., 4, 53 (1974)

(71) Krebs, Rolf:
Klinische Pharmakologie der Herzglykoside.
Erlangen: Perimed-Fachbuch-Verlagsgesellschaft (1980)

(72) Lavender, S., Hilton, P. J., Jones, N. F.:
The measurement of glomerular filtration rate in renal disease.
Lancet II, 1216-19 (1969)

(73) Lehmann, H. U., Witt, E., Temmen, L., Hochrein, H.:
Lebensbedrohliche Digitalisintoxikation mit und ohne saluretische Zusatztherapie.
Dtsch. med. Wschr., 103, 1566-71 (1978)

(74) Lichey, J., Schröder, R., Rietbrock, N.:
Aktuelle Plasma-Digoxinkonzentration von Patienten bei Krankenhausaufnahme.
Dtsch. med. Wschr., 102, 1057 (1977)

(75) Lucchini, C. R., Padeletti, L., Marsilii, A., Porciani, M. C., Bertini, G.:
Digoxin clearance and glomerular filtration rate.
Int. J. Clin. Pharm. Biopharm., 17, 4, 186-88 (1979)

(76) Lukas, D. S., De Martino, A. G.:
Binding of digitoxin and some related cardenolides to human plasma proteins.
J. Clin. Invest., 48, 1041 (1969)

(77) Malcolm, A., Coltart, J.:
Relation between concentrations of digoxin in the myocardium and in the plasma.
Br. Heart J., 39, 935-38 (1977)

(78) Marcus, F. I., Burkhalter, L., Cuccia, C., Pavolich, S., Kapadia, G. G.:
Administration of tritiated digoxin with and without a loading dose. A metabolic study.
Circulation, 34, 865-74 (1966)

(79) Masson, J. P., Bass, O., Baur, H. R., Ohnhaus, E. E.:
Zur Eliminationskinetik des Digoxin vor und während Spironolactonbehandlung.
Klin. Wschr., 56, 1071-76 (1978)

(80) MacAllister, R. G., Howell, S. M., Gomer, M. S., Selby, J. B.:
Effect of intravenous furosemide on the renal excretion of digoxin.
J. Clin. Pharmacol., 110, Feb.-March (1976)

(81) Meister, W., Benowitz, N. L., Benet, L. Z.:
Impaired elimination of digoxin after diuretic therapy for cardiac failure.
L. Benet, 526S School of Pharmacy, S. Francisco California 94143

(82) Miller, B. F., Leaf, A. L., Mamby, A. R., Miller, Z.:
Validy of the endogenous creatinine clearance as a measure of glomerular filtration rate in the diseased human kidney.
J. clin. Invest., 31, 309-313 (1952)

(83) Ochs, H. R., Greenblatt, D. J., Bodem, G., Harmatz, J. S.:
Dose-independent pharmacokinetics of digoxin in humans.
Am. Heart J., 96, 4, 507-11 (1978)

(84) Ohnhaus, E. E., Spring, P., Dettli, L.:
Eliminationskinetik und Dosierung von Digoxin bei Patienten mit Niereninsuffizienz.
Dtsch. med. Wschr., 99, 1797-1803 (1974)

(85) Okada, R. D., Hager, W. D., Graves, P. E., Mayersohn, M., Perrier, D. G., Marcus, F. J.:
Relationship between plasma concentration and dose of digoxin in patients with and without renal impairment.
Circulation, 58, 6, 1196 (1978)

(86) Pall, H., Bonelli, J., Finkenstedt, G., Hitzenberger, G., Kleinberger, G., Korn, A., Kotzaurek, R., Pichler, M., Raberger, G., Szeless, S.:
Digitaliskinetik unter forcierter Diurese.
Intensivmedizin, 11, 6, 322 (1973)

(87) Pasternack, A., Kuhlbäck, B.:
Diurnal variations of serum and urine creatinine and creatinine.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 27, 1 (1971)

(88) Reuning, R. H., Sams, R. A., Notari, R. E.:
Role of pharmacokinetics in drug dosage adjustment.
I. Pharmacologic effect, kinetics and apparent volume of distribution of digoxin.
J. Clin. Pharmacol., 13, 127-41 (1973)

(89) Risler, T., Somberg, J. C., Blute, R. D., Smith, T. W.:
The effect of altered renal perfusion on clearance of digoxin.
Circulation, 61, 3, 521 (1980)

(90) Risler, T., Somberg, J. C., Smith, T. W.:
Renal elimination of digoxin: Studies with tritiated digoxin and radioimmunoassay.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 218, 2, 368 (1981)

(91) Roman, R. J., Kauker, M. L.:
Renal tubular transport of ^{3}H-Digoxin in saline diuresis in rats.
Circ. Res., 38, 3, 185 (1976)

(92) Rotmensch, H. H., Graff, E., Reuven Terdiman, Aviram, A., Ayzenberg, O., Shlomo Laniado:
Furosemide-induced forced diuresis in digoxin intoxication.
Arch. Intern. Med., 138, 1495 (1978)

(93) Sachs, Lothar:
Angewandte Statistik.
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1978)

(94) Schenck, K. E., Schüren, K. P., Buschmann, H. J., Dennert, J., Meyer, V., Ramdohr, B., Schröder, R.:
Rhythmusstörungen bei Digitalisbehandlung von Patienten mit akutem Myokardinfarkt.
Dtsch. med. Wschr., 96, 663 (1971)

(95) Schick, D., Scheuer, J.:
Current concepts of therapy with digitalis glykosides.
Am. Heart J., 87, 391 (1974)

(96) Schmidt, R. F., Thews, G.:
Physiologie des Menschen.
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1977)

(97) Scholtan, W., Schlossmann, K., Rosenkranz, H.:
Bestimmung der Eiweißbindung von Digitalispräparaten mittels der Ultrazentrifuge.
Arzneimittelforschung, 16, 109 (1966)

(98) Seller, R. H., Cangiano, J., Kim, K. E., Mendelsohn, S., Brest, A. N., Dwartz, C.:
Digitalis toxicity and hypomagnesiema.
Am. Heart J., 79, 57 (1970)

(99) Seller, R. H.:
The role of magnesium in digitalis toxicity.
Am. Heart J., 82, 551 (1971)

(100) Shapiro, W., Narahara, K., Taubert, K.:
Relationship of plasma digitoxin and digoxin to cardiac response following intravenous digitalization in man.
Circulation, 42, 1065 (1970)

(101) Siegenthaler, W.:
Klinische Pathophysiologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1973)

(102) Skov, P. E.:
Glomerular filtration rate in patients with severe and very severe renal insufficiency.
Acta med. scand., 187, 419-428 (1970)

(103) Smith, T. W., Haber, E., Yeatman, L., Butler, V. P.:
Reversal of advanced digoxin intoxication with F_{ab}-fragments of digoxin-specific antibodies.
New Engl. J. Med., 294, 797 (1976)

(104) Steiness, Eva:
Renal tubular secretion of digoxin.
Circulation, 50, 103-7 (1974)

(105) Steiness, Eva:
Supression of renal excretion of digoxin in hypokalemic patients.
Clin. Pharmacol. Ther., 511-514 (May 1978)

(106) Steiness, E., Waldorff, S., Hansen, P. B.:
Renal digoxin clearance: Dependence on plasma digoxin and diuresis.
Eur. J. Clin. Pharmacol., 23, 151-154 (1982)

(107) Steinitz, K., Türkand, H.:
The determination of the glomerular filtration rate by the endogenous creatinine clearance.
J. clin. Invest., 19, 285-98 (1940)

(108) Tobias, G. A., McLaughlin, R. F., Hopper, J.:
Endogenous creatinine clearance.
New Engl. J. Med., 266, 317-23 (1962)

(109) Towbin, E. J., Doherty, J.E., Ferrell, C. B.:
Renal excretion of tritiated digoxin (Localization) (P)
Circulation, 30, Suppl. 3, 170 (1964)

(110) Vernick, R., Spector, R., Sonnenblick, E.H., Lorenzo, A.:
Demonstration of significant binding of digoxin by plasma proteins.
Circulation, 45, Suppl. 2, 46, 31 (1971)

(111) Waldorff, S., Andersen, J. D., Heeboll-Nielsen, N., Nielsen, O. G., Moltke, E., Sorensen, U., Steiness, E.:
Spironolactone-induced changes in digoxin kinetics.
Clin. Pharmacol. Ther., 24, 162 (1978)

(112) Weissler, A. M., Snyder, J. R., Schoenfeld, C. D., Cohen, S.:
Assay of digitalis glycosides in man.
Am. J. Cardiol., 17, 768 (1966)

(113) Wilkerson, R. D.:
Acute effects of intravenous furosemide administration on serum digoxin concentration.
Am. Heart J., 102, 1, 63 (1981)

(114) Wood, W. G., Wachter, C.:
A critical appraisal of a further three new commercial Digoxin Radioimmunoassay Kits with reference to cross-reacting substances
J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 17, 77-83 (1979)

7. ANHANG

7.1 Meßwerte

7.1.1. Proband 1

Serumwerte:

Probe	t(rel)	Kreatinin	Harnstoff	Digoxin
S1	30	1,1	13,0	1,9
S2	810	1,1	13,5	0,8
S3	1035	1,0	14,0	0,8
S4	1395	1,0	15,0	0,5

Urinwerte:

Probe	t(rel)	Kreatinin	Harnstoff	Digoxin	Volumen	spez. Gew.
U1	335	203,5	1199	224,0	270	1030
U2	840	256,4	1309	240,0	280	1030
U3	1035	304,5	1342	224,0	100	1032
U4	1095	158,7	880	80,0	64	1026
U5	1160	95,7	638	56,0	124	1018
U6	1215	14,9	144	12,5	500	1008
U7	1275	9,6	76	6,5	1050	1005
U8	1335	9,5	78	7,0	1100	1006
U9	1400	8,7	74	7,5	1070	1006

7.1.2. Proband 2

Serumwerte:

Probe	t(rel)	Kreatinin	Harnstoff	Digoxin
S1	115	0,8	11,1	1,1
S2	905	0,8	8,7	0,9
S3	1125	0,7	9,7	0,9
S4	1375	0,7	12,0	0,8
S5	1550	0,8	12,3	0,7

Urinwerte:

Probe	t(rel)	Kreatinin	Harnstoff	Digoxin	Volumen	spez. Gew.
U1	295	133,0	957	272,0	173	1024
U2	810	195,0	1089	368,0	196	1026
U3	1135	298,0	1155	392,0	75	1028
U4	1195	38,4	264	32,0	150	1012
U5	1248	9,0	86	6,0	520	1008
U6	1300	10,8	111	10,5	462	1008
U7	1365	6,0	62	8,0	1155	1006
U8	1423	6,1	66	6,0	880	1008
U9	1493	5,8	68	6,5	970	1006
U10	1543	5,9	68	5,5	910	1006

7.1.3. Proband 3

Serumwerte:

Probe	t(rel)	Kreatinin	Harnstoff	Digoxin
S1	105	1,0	15,0	0,7
S2	900	1,0	14,0	0,5
S3	1125	0,9	14,0	0,7
S4	1350	1,0	16,0	0,3
S5	1545	1,0	16,0	0,4

Urinwerte:

Probe	t(rel)	Kreatinin	Harnstoff	Digoxin	Volumen	spez. Gew.
U1	295	180,0	1280	152,0	183	1030
U2	840	212,0	1712	336,0	249	1032
U3	1135	237,0	1472	280,0	133	1031
U4	1195	116,0	800	64,0	61	1020
U5	1245	15,0	124	9,0	425	1008
U6	1307	10,0	94	8,0	670	1008
U7	1365	11,0	96	5,0	670	1008
U8	1425	12,0	106	6,5	680	1007
U9	1485	11,0	102	7,5	730	1006
U10	1545	11,0	106	4,0	730	1006

7.1.4. Proband 4

Serumwerte:

Probe	t(rel)	Kreatinin	Harnstoff	Digoxin
S1	-15	1,1	17,6	2,4
S2	855	1,2	17,8	0,8
S3	1160	1,1	20,6	1,0
S4	1497	0,9	16,6	0,9

Urinwerte:

Probe	t(rel)	Kreatinin	Harnstoff	Digoxin	Volumen	spez. Gew.
U1	300	119,0	777	240,0	305	1018
U2	850	218,0	1449	470,0	260	1025
U3	965	226,0	1155	260,0	67	1024
U4	1155	201,0	1050	280,0	118	1026
U5	1215	165,0	1071	180,0	56	1024
U6	1275	22,0	246	31,0	345	1005
U7	1335	12,0	114	14,0	736	1003
U8	1400	13,0	117	12,0	620	1002
U9	1455	13,0	126	12,0	456	1001
U10	1515	13,0	126	16,0	525	1001

7.1.5. Proband 5

Serumwerte:

Probe	t(rel)	Kreatinin	Harnstoff	Digoxin
S1	60	0,9	12,0	1,0
S2	900	0,7	11,0	0,9
S3	1400	0,8	11,0	0,6

Urinwerte:

Probe	t(rel)	Kreatinin	Harnstoff	Digoxin	Volumen	spez. Gew.
U1	370	69,0	588	120,0	380	1017
U2	810	66,0	483	120,0	415	1010
U3	1050	174,0	924	270,0	89	1023
U4	1114	51,0	378	60,0	52	1013
U5	1170	9,0	147	13,0	410	1003
U6	1230	16,0	150	13,0	280	1002
U7	1292	10,0	96	10,0	540	1002
U8	1355	12,0	123	13,0	418	1002
U9	1415	16,0	156	15,0	315	1003

7.1.6. Proband 6

Serumwerte:

Probe	t(rel)	Kreatinin	Harnstoff	Digoxin
S1	0	1,1	13,0	0,8
S2	825	1,0	13,0	0,5
S3	1025	0,8	14,0	0,6
S4	1380	0,9	11,0	0,4

Urinwerte:

Probe	t(rel)	Kreatinin	Harnstoff	Digoxin	Volumen	spez. Gew.
U1	255	116,5	1052	121,0	109	1023
U2	795	198,1	1386	299,0	190	1030
U3	1000	129,7	909	132,0	178	1023
U4	1080	111,6	892	95,0	95	1025
U5	1140	22,2	200	17,0	132	1005
U6	1200	7,7	63	5,1	566	1004
U7	1270	16,9	147	11,7	380	1003
U8	1320	19,1	156	14,6	230	1006
U9	1380	16,1	148	11,7	250	1004

7.2. Auswertung

Verwendete Einheiten:

Urinspiegel in mg%/l bzw. nmol/l

t (relativ) in Minuten

Periodendauer in Minuten

Plasmaspiegel in mg%/l bzw. nmol/l

Ausscheidung/Periode in mg/min bzw. nmol/min

Ausscheidung/Minute in mg/min bzw. nmol/min

Clearance in ml/min

Urinkonzentration/Plasmakonzentration
Clearance-X/Clearance-Kreatinin — ohne Benennung

Kreatinin: Masseneinheit (mg)

Harnstoff: Masseneinheit (mg)

Digoxin: Masseneinheit (nmol)

Verwendete Abkürzungen:

Sammelperiode	SP
Urinspiegel	US
t (relativ)	t (rel)
Periodendauer	PD
Plasmaspiegel	PS
Ausscheidung/Periode	A/P
Ausscheidung/Minute	A/min
Clearance	Cl
Urinkonzentration/Plasmakonz.	U/P
Clearance/Kreatinin-Clearance	Cl/Krea-Cl

7.2.1. Proband 1

7.2.1.1. Kreatinin

SP	1	2	3	4	5	6	7	8	9
US	203,5	256,4	304,5	158,7	95,7	14,9	9,6	9,5	8,7
t	335	840	1035	1095	1160	1215	1275	1335	1400
PD	335	505	195	60	65	55	60	60	65
PS	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02
A/P	549	718	305	102	119	75	101	105	93
A/min	1,64	1,42	1,56	1,69	1,83	1,35	1,68	1,74	1,43
Cl	160,4	139,0	152,7	165,6	178,5	132,5	164,1	170,5	140,1
U/P	199,0	250,8	297,8	155,2	93,6	14,6	9,4	9,3	8,5
Cl/ Krea-Cl	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

7.2.1.2. Harnstoff

SP	1	2	3	4	5	6	7	8	9
US	1199	1309	1342	880	638	144	76	78	74
t	335	840	1035	1095	1160	1215	1275	1335	1400
PD	335	505	195	60	65	55	60	60	65
PS	13,88	13,88	13,88	13,88	13,88	13,88	13,88	13,88	13,88
A/P	3237	3665	1342	563	791	720	798	858	792
A/min	9,66	7,26	6,88	9,39	12,17	13,09	13,30	14,30	12,18
Cl	69,7	52,3	49,6	67,7	87,7	94,4	95,7	103,1	87,8
U/P	86,4	94,4	96,7	63,4	46,0	10,4	5,5	5,6	5,3
Cl/ Krea-Cl	0,43	0,38	0,32	0,41	0,49	0,71	0,58	0,60	0,63

7.2.1.3. Digoxin

SP	1	2	3	4	5	6	7	8	9
US	224,0	240,0	224,0	80,0	56,0	12,5	6,5	7,0	7,5
t	335	840	1035	1095	1160	1215	1275	1335	1400
PD	335	505	195	60	65	55	60	60	65
PS	1,35	0,84	0,74	0,71	0,69	0,68	0,66	0,65	0,64
A/P	60,5	67,2	22,4	5,1	6,9	6,3	6,8	7,7	8,0
A/min	0,18	0,13	0,11	0,09	0,11	0,11	0,11	0,13	0,12
Cl	133,7	158,4	155,2	120,2	154,8	167,1	172,4	197,4	194,4
U/P	165,9	285,7	302,7	112,7	81,2	18,4	9,9	10,8	11,8
Cl/ Krea-Cl	0,83	1,14	1,02	0,73	0,87	1,26	1,05	1,16	1,39

7.2.2. Proband 2

7.2.2.1. Kreatinin

SP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
US	133,0	195,0	298,0	38,4	9,0	10,7	5,9	6,1	5,8	5,9
t	295	810	1135	1195	1248	1300	1365	1423	1493	1543
PD	295	515	325	60	53	52	65	58	70	50
PS	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74
A/P	230	382	224	58	47	50	69	54	57	54
A/min	0,78	0,74	0,69	0,96	0,89	0,96	1,06	0,93	0,81	1,08
Cl	105,7	100,6	93,2	130,1	120,1	129,5	143,3	126,2	109,5	145,8
U/P	180,2	264,2	403,8	52,0	12,2	14,6	8,1	8,3	7,9	8,0
Cl/ Krea-Cl	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

7.2.2.2. Harnstoff

SP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
US	957	1089	1155	264	86	111	62	66	68	68
t	295	810	1135	1195	1248	1300	1365	1423	1493	1543
PD	295	515	325	60	53	52	65	58	70	50
PS	10,76	10,76	10,76	10,76	10,76	10,76	10,76	10,76	10,76	10,76
A/P	1656	2134	866	396	447	513	716	581	660	619
A/min	5,61	4,14	2,67	6,60	8,44	9,86	11,02	10,01	9,42	12,38
Cl	52,2	38,5	24,8	61,3	78,4	91,7	102,4	93,1	87,6	115,0
U/P	88,9	101,2	107,3	24,5	8,0	10,3	5,8	6,1	6,3	6,3
Cl/ Krea-Cl	0,49	0,38	0,27	0,47	0,65	0,71	0,71	0,74	0,80	0,79

7.2.2.3. Digoxin

SP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
US	272,0	368,0	392,0	32,0	6,0	10,5	8,0	6,0	6,5	5,5
t	295	810	1135	1195	1248	1300	1365	1423	1493	1543
PD	295	515	325	60	53	52	65	58	70	50
PS	1,25	1,15	0,92	0,85	0,84	0,82	0,80	0,78	0,76	0,75
A/P	47,1	72,1	29,4	4,8	3,1	4,9	9,2	5,3	6,3	5,0
A/min	0,16	0,14	0,09	0,08	0,06	0,09	0,14	0,09	0,09	0,10
Cl	127,6	121,8	98,3	94,1	70,1	113,8	177,7	116,7	118,5	133,5
U/P	217,6	320,0	426,1	37,7	7,1	12,8	10,0	7,7	8,6	7,3
Cl/ Krea-Cl	1,21	1,21	1,06	0,72	0,58	0,88	1,24	0,92	1,08	0,92

7.2.3. Proband 3

7.2.3.1. Kreatinin

SP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
US	180	212	237	116	15	10	11	12	11	11
t	295	840	1135	1195	1245	1307	1365	1425	1485	1545
PD	295	545	295	60	50	62	58	60	60	60
PS	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
A/P	329	528	315	71	64	67	74	82	80	80
A/min	1,12	0,97	1,07	1,18	1,27	1,08	1,27	1,36	1,34	1,34
Cl	111,2	96,5	106,4	117,5	127,0	107,6	126,6	135,5	133,3	133,3
U/P	179,3	211,2	236,1	115,5	14,9	10,0	11,0	12,0	11,0	11,0
Cl/ Krea-Cl	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

7.2.3.2. Harnstoff

SP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
US	1280	1712	1472	800	124	94	96	106	102	106
t	295	840	1135	1195	1245	1307	1365	1425	1485	1545
PD	295	545	295	60	50	62	58	60	60	60
PS	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
A/P	2342	4263	1958	488	527	630	643	721	745	774
A/min	7,94	7,82	6,64	8,13	10,54	10,16	11,09	12,01	12,41	12,90
Cl	52,9	52,2	44,2	54,2	70,3	67,7	73,9	80,1	82,7	86,0
U/P	85,3	114,1	98,1	53,3	8,3	6,3	6,4	7,1	6,8	7,1
Cl/ Krea-Cl	0,48	0,54	0,42	0,46	0,55	0,63	0,58	0,59	0,62	0,64

7.2.3.3. Digoxin

SP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
US	152,0	336,0	280,0	64,0	9,0	8,0	5,0	6,5	7,5	4,0
t	295	840	1135	1195	1245	1307	1365	1425	1485	1545
PD	295	545	295	60	50	62	58	60	60	60
PS	0,68	0,58	0,50	0,47	0,46	0,45	0,44	0,43	0,42	0,41
A/P	27,8	83,7	37,2	3,9	3,8	5,4	3,4	4,4	5,5	2,9
A/min	0,09	0,15	0,13	0,07	0,08	0,09	0,06	0,07	0,09	0,05
Cl	138,7	264,7	255,0	139,9	168,1	192,1	131,2	171,3	217,3	118,7
U/P	223,5	579,3	565,7	137,6	19,8	17,8	11,3	15,1	17,9	9,8
Cl/ Krea-Cl	1,25	2,74	2,40	1,19	1,32	1,78	1,04	1,26	1,63	0,89

7.2.4. Proband 4

7.2.4.1. Kreatinin

SP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
US	119	218	226	201	165	22	12	13	13	13
t	300	850	965	1155	1215	1275	1335	1400	1455	1515
PD	300	550	115	190	60	60	60	65	55	60
PS	1,07	1,07	1,07	1,07	1,07	1,07	1,07	1,07	1,07	1,07
A/P	363	567	151	237	92	76	88	81	59	68
A/min	1,21	1,03	1,32	1,25	1,54	1,26	1,47	1,24	1,08	1,14
Cl	113,1	96,3	123,1	116,7	143,9	118,2	137,6	115,9	100,7	106,3
U/P	111,2	203,7	211,2	187,9	154,2	20,6	11,2	12,2	12,2	12,2
Cl/ Krea-Cl	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

7.2.4.2. Harnstoff

SP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
US	777	1449	1155	1050	1071	246	114	117	126	126
t	300	850	965	1155	1215	1275	1335	1400	1455	1515
PD	300	550	115	190	60	60	60	65	55	60
PS	18,15	18,15	18,15	18,15	18,15	18,15	18,15	18,15	18,15	18,15
A/P	2370	3767	774	1239	600	849	839	725	575	662
A/min	7,90	6,85	6,73	6,52	10,00	14,14	13,98	11,16	10,45	11,02
Cl	43,5	37,7	37,1	35,9	55,1	77,9	77,0	61,5	57,6	60,7
U/P	42,8	79,8	63,6	57,8	59,0	13,6	6,3	6.5	6,9	6,9
Cl/ Krea-Cl	0,38	0,39	0,30	0,31	0,38	0,66	0,56	0,53	0,57	0,57

7.2.4.3. Digoxin

SP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
US	240	470	260	280	180	31	14	12	12	16
t	300	850	965	1155	1215	1275	1335	1400	1455	1515
PD	300	550	115	190	60	60	60	65	55	60
PS	1,62	1,09	0,97	0,92	0,88	0,86	0,84	0,82	0,80	0,79
A/P	73,2	122,2	17,4	33,0	10,1	10,7	10,3	7,4	5,5	8,4
A/min	0,24	0,22	0,15	0,17	0,17	0,18	0,17	0,11	0,10	0,14
Cl	150,6	203,8	156,2	189,0	190,9	207,3	204,4	139,6	124,4	177,2
U/P	148,2	431,2	268,0	304,4	204,6	36,1	16,7	14,6	15,0	20,3
Cl/ Krea-Cl	1,33	2,12	1,27	1,62	1,33	1,75	1,49	1,20	1,23	1,67

7.2.5. Proband 5

7.2.5.1. Kreatinin

SP	1	2	3	4	5	6	7	8	9
US	69	66	174	51	9	16	10	12	10
t	370	810	1050	1114	1170	1230	1292	1355	1415
PD	370	440	240	64	56	60	62	63	60
PS	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
V/P	262	274	155	27	37	45	54	50	50
V/min	0,71	0,62	0,65	0,41	0,66	0,75	0,87	0,80	0,84
Cl	88,6	77,8	80,7	51,8	82,4	93,3	108,9	99,5	105,0
U/P	86,3	82,5	217,5	63,8	11,3	20,0	12,5	15,0	20,0
Cl/ Krea-Cl	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

7.2.5.2. Harnstoff

SP	1	2	3	4	5	6	7	8	9
US	588	483	924	378	147	150	96	123	156
t	370	810	1050	1114	1170	1230	1292	1355	1415
PD	370	440	240	64	56	60	62	63	60
PS	11,33	11,33	11,33	11,33	11,33	11,33	11,33	11,33	11,33
V/P	2234	2004	822	197	603	420	518	514	491
V/min	6,04	4,56	3,43	3,07	10,76	7,00	8,36	8,16	8,19
Cl	53,3	40,2	30,2	27,1	95,0	61,7	73,8	72,0	72,3
U/P	51,9	42,6	81,5	33,4	13,0	13,2	8,5	10,9	13,8
Cl/ Krea-Cl	0,60	0,52	0,37	0,52	1,15	0,66	0,68	0,72	0,69

7.2.5.3. Digoxin

SP	1	2	3	4	5	6	7	8	9
US	120	120	270	60	13	13	10	13	15
t	370	810	1050	1114	1170	1230	1292	1355	1415
PD	370	440	240	64	56	60	62	63	60
PS	1,02	0,89	0,78	0,74	0,72	0,71	0,70	0,68	0,66
V/P	45,6	49,8	24,0	3,1	5,3	3,6	5,4	5,4	4,7
V/min	0,12	0,11	0,10	0,05	0,10	0,06	0,09	0,09	0,08
Cl	120,8	127,2	128,4	65,9	132,2	85,5	124,4	126,8	119,3
U/P	117,7	134,8	346,2	81,1	18,1	18,3	14,3	19,1	22,7
Cl/ Krea-Cl	1,36	1,63	1,59	1,27	1,60	0,92	1,14	1,27	1,14

7.2.6. Proband 6

7.2.6.1. Kreatinin

SP	1	2	3	4	5	6	7	8	9
US	116,5	198,1	129,7	111,6	22,2	7,7	16,9	19,1	16,1
t	255	795	1000	1080	1140	1200	1270	1320	1380
PD	255	540	205	80	60	60	70	50	60
PS	0,97	0,97	0,97	0,97	0,97	0,97	0,97	0,97	0,97
A/P	127	376	231	106	29	43	64	44	40
A/min	0,5	0,7	1,13	1,33	0,49	0,72	0,92	0,88	0,67
Cl	51,5	72,0	116,4	137,0	50,5	74,6	94,8	90,8	69,3
U/P	120,4	204,8	134,1	115,4	23,0	7,9	17,5	19,7	16,6
Cl/ Krea-Cl	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

7.2.6.2. Harnstoff

SP	1	2	3	4	5	6	7	8	9
US	1052	1386	909	892	200	63	147	156	148
t	255	795	1000	1080	1140	1200	1270	1320	1380
PD	255	540	205	80	60	60	70	50	60
PS	12,75	12,75	12,75	12,75	12,75	12,75	12,75	12,75	12,75
A/P	1147	2633	1618	847	264	357	559	359	370
A/min	4,50	4,88	7,89	10,59	4,40	5,94	7,98	7,18	6,17
Cl	35,3	38,3	61,9	83,1	34,5	46,6	62,6	56,3	48,4
U/P	82,5	108,7	71,3	70,0	15,7	4,9	11,5	12,2	11,6
Cl/ Krea-Cl	0,69	0,53	0,53	0,61	0,68	0,62	0,66	0.62	0,70

7.2.6.3. Digoxin

SP	1	2	3	4	5	6	7	8	9
US	121,0	299,0	132,0	95,0	17,0	5,1	11,7	14,6	11,7
t	25255	795	1000	1080	1140	1200	1270	1320	1380
PD	255	540	205	80	60	60	70	50	60
PS	0,71	0,62	0,54	0,52	0,51	0,50	0,49	0,48	0,47
A/P	13,2	56,8	23,5	9,0	2,2	2,9	4,5	3,4	2,9
A/min	0,05	0,11	0,11	0,11	0,04	0,05	0,06	0,07	0,05
Cl	72,9	169,7	212,3	217,0	73,3	96,2	131,0	141,4	104,8
U/P	170,4	482,3	244,4	182,7	33,3	10,2	24,1	30,7	25,2
CL/ Krea-Cl	1,42	2,36	1,82	1,58	1,45	1,29	1,38	1,56	1,51

Für die Überlassung des Themas und das Votum informativum bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. H. Jahrmärker und Herrn Prof. Dr. E. Buchborn.

Herrn Dr. W. Meister gilt mein Dank für seine Unterstützung bei der praktischen Durchführung der Versuche und für die Durchsicht des Manuskripts.

Für ihre Geduld bei der Betreuung meiner beiden Kinder, wodurch mir die Fertigstellung meiner Arbeit ermöglicht wurde, will ich mich vor allem auch bei meinen Eltern bedanken.

LEBENSLAUF

22.2.56	geboren als Tochter des Gymnasiallehrers Fritz Ihler und seiner Frau Hildegard
1962-66	Volksschule Westerndorf St. Peter
1966-75	Karolinengymnasium Rosenheim, Abitur 1975
1975-76	Mathematik/Physik an der LMU München
1976-83	Humanmedizin an der LMU München
1978	Physikum
1980	1. Staatsexamen
1982	2. Staatsexamen
1983	3. Staatsexamen
20.6.83	Erteilung der Approbation
seit 1.1.84	Assistenzärztin an der Klinik Tegernsee der LVA Ndb./Opf.
Juli 1985	Abschluß der Dissertation